

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2002-514228

(P2002-514228A)

(43)公表日 平成14年5月14日(2002.5.14)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	データベース <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 D 209/34		C 0 7 D 209/34	
A 6 1 K 31/404		A 6 1 K 31/404	
31/407		31/407	
31/41		31/41	
31/422		31/422	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 188 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願平11-513839  
(86) (22)出願日 平成10年8月4日(1998.8.4)  
(85)翻訳文提出日 平成11年12月28日(1999.12.28)  
(86)国際出願番号 P C T / E P 9 8 / 0 4 8 4 4  
(87)国際公開番号 W O 9 9 / 1 0 3 2 5  
(87)国際公開日 平成11年3月4日(1999.3.4)  
(31)優先権主張番号 9 7 1 6 5 5 7 . 5  
(32)優先日 平成9年8月6日(1997.8.6)  
(33)優先権主張国 イギリス (G B)

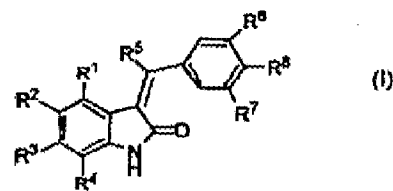
(71)出願人 グラクソ、グループ、リミテッド  
イギリス国ミドルセックス、グリーンフォード、パークレー、アベニュー、グラクソ、ウェルカム、ハウス (番地なし)  
(72)発明者 ロバート、ウォルトン、マックナット ジュニア  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内  
(74)代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 受容体チロシンキナーゼ阻害剤、特に R A F キナーゼ阻害剤としてのベンジリン-1、3-ジヒドロインドール-2-オン誘導体

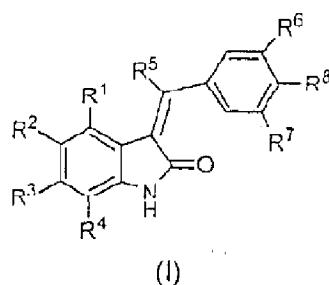
(57)【要約】

一般式 (I) : {式中、 $R^1$  は、H または所望により  $R^2$  と結合して 5 ~ 10 員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく ;  $R^2$  および  $R^3$  は独立に、H、HET、アリール、 $C_{1-12}$  脂肪族、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ 、 $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$  であり ;  $R^3$  および  $R^7$  は独立にハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、または  $-OR^{11}$  (ここで、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は下記の定義の通り) であり ;  $R^8$  は OH、 $NHSO_2R^{12}$  または  $NHCOCF_3$  である} で示される化合物、および治療、特に c R a f 1 キナーゼによって媒介される疾患の治療におけるそれらの使用。



## 【特許請求の範囲】

## 1. 式(I)：



〔式中、

$R^1$  は、Hまたは所望により  $R^2$  と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、このヘテロアリールもしくは複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであり、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の  $R^9$  で置換されていてもよく(ここで、 $R^2$  および  $R^9$  は下記の定義の通り)；

$R^2$  および  $R^3$  は独立に、H、HET、アリール、 $C_{1-12}$  脂肪族、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{12}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(NR^{11})NHR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-OCONR^{11}R^{12}$ 、 $C(NR^{11})NR^{11}R^{12}$  であり、ここでその  $C_{1-12}$  脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、 $SO_2$ もしくは  $NR^{12}$  から選択される1～2基の挿入を1個または2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくは  $C_{1-12}$  脂肪族は所望により1～3個の  $R^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$  は所望により  $R^3$  と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択さ

れる縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～

3個の $R^9$ で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は下記の定義に同じ)；

$R^4$ は、H、ハロゲン、 $NO_2$ またはCNであり；

$R^5$ は、Hまたは所望により1～3個のハロ、ヒドロキシルもしくはアリールで置換されていてもよい $C_{1-12}$ 脂肪族であり；

$R^6$ および $R^7$ は独立に、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、または $-OR^{11}$ (ここで、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は下記の定義の通り)であり；

$R^8$ は、OH、 $NHSO_2R^{12}$ または $NHCOCF_3$ であり；

$R^9$ は各々独立に、ハロゲン、 $C_{1-12}$ 脂肪族、CN、 $-NO_2$ 、 $R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{11})NHR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ または $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$ (ここで、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は下記の定義の通り)であり；

$R^{10}$ は各々独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-12}$ 脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族は所望によりO、S、 $S(O)$ 、 $SO_2$ もしくは $NR^{11}$ から選択される1～2基の挿入を有していてもよく、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族、アリールまたはHETは所望により1～3個のハロ、別のHET、アリール、CN、 $-SR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}(NR^{12})NHR^{12}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}$

$SO_2R^{12}$ 、 $-OCON(R^{12})_2$ で置換されていてもよく(ここで、HETおよび $R^{12}$ は下記の定義の通り)；

$R^{11}$ は、Hまたは $R^{10}$ であり；

$R^{12}$ は、H、 $C_{1-12}$ 脂肪族またはHETであり、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく(ここで、H

ETは下記の定義の通り)；かつ、

HETは、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフエン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5～10員の飽和または不飽和複素環である}

で示される化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグ。

2.  $R^1$  がH、または所望により $R^2$  と結合して下記にHETとして定義されている群から選択される縮合環を形成していてもよく、ここでその縮合環は所望により1～3個の $R^9$  で置換されていてもよく(ここで、 $R^2$  および $R^9$  は下記の定義の通り)；

$R^2$  および $R^9$  が独立に、H、HET、アリール、 $C_{1-6}$  脂肪族、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{11}$

$R^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ 、 $C$

( $NR^{12}$ ) $NR^{12}R^{11}$ であり、ここでその $C_{1-6}$  脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、 $SO_2$ もしくは $NR^{12}$ から選択される1～2個の基の挿入を1～2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくは $C_{1-6}$  脂肪族は所望により1～3個の $R^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$  は所望により $R^3$  と結合



して下記に定義されている群から選択される縮合環を形成していてもよく、かつ、ここでその縮合環は所望により1～3個の $R^9$ で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は下記の定義の通り)；

$R^4$ が、H、ハロゲン、 $NO_2$ またはCNであり；

$R^5$ が、Hまたは所望により1～3個のハロ、OHもしくはアリールで置換されていてもよい $C_{1-6}$ 脂肪族であり；

$R^6$ および $R^7$ が独立に、ハロゲン、CN、 $NO_2$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、または $-OR^{11}$ (ここで、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は下記の定義の通り)であり；

$R^8$ が、OH、 $NHSO_2R^{12}$ または $NHCOCF_3$ であり；

$R^9$ が各々独立に、ハロ、 $C_{1-6}$ 脂肪族、CN、 $-NO_2$ 、 $R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ または $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$ (ここで、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は下記の定義の通り)であり；

$R^{10}$ が各々独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-6}$ 脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでその $C_{1-6}$ 脂肪族は所望によりO、S、 $S(O)$ 、 $SO_2$ もしくは $NR^{12}$ から

選択される1～2基の挿入を有していてもよく、ここでその $C_{1-6}$ 脂肪族、アリールまたはHETは所望により1～3個のハロ、別のHET、アリール、CN、 $-SR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}(NR^{12})NHR^{12}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ 、 $-OCON(R^{12})_2$ で置換されていてもよく(ここで、HETおよび $R^{12}$ は下記の定義の通り)；

$R^{11}$ が、Hまたは $R^{10}$ であり；

$R^{12}$ が、H、 $C_{1-6}$ 脂肪族またはHETであり、その $C_{1-6}$ 脂肪族は所望により

1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく（ここで、HETは下記の定義の通り）であり；かつ、

HETが、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフエン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5～10員の飽和または不飽和複素環である、請求項1記載の式(I)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグ。

3.  $R^1$  がHであるか、または所望により  $R^2$  と結合して縮合ピリジン、縮合トリアゾールもしくは縮合アミノ置換トリアゾールからなる群から選択される縮合環を形成していてもよく；

$R^1$  および  $R^2$  が独立に、H、HET、アリール、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $-R^{12}NH_2$ 、 $R^{12}$  —ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、 $R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{12}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-COR^{11}NR^{12}R^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ 、 $-C(NH)R^{11}$ 、 $-C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$  であり、ここでその  $C_{1-6}$  脂肪族は、C(O)基の挿入を所望により有していてもよく；そのHET、アリールもしくは  $C_{1-6}$  脂肪族は所望により1～3個の  $R^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$  は所望により  $R^1$  と結合して下記にHETとして定義されている群から選択される縮合環を形成し

ていてもよく、かつ、その縮合環は所望により 1～3 個の  $R^9$  で置換されていてもよく(ここで、 $HET$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り)；

$R^4$  が、 $H$ 、ハロゲン、 $NO_2$  または  $CN$  であり；

$R^5$  が、 $H$  または所望により 1～3 個のハロゲン、 $OH$  もしくはアリールで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  脂肪族であり；

$R^6$  および  $R^7$  が独立に、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、または  $-OR^{11}$  (ここで、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は下記の定義の通り) であり；

$R^8$  が、 $OH$ 、 $NHSO_2R^{12}$  または  $NHCOCF_3$  であり；

$R^9$  が各々独立に、ハロ、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $CN$ 、 $-NO_2$ 、 $R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}$

$R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$  または  $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$  (ここで、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り) であり；

$R^{10}$  が各々独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$  脂肪族、アリールまたは  $HET$  であり、ここでその  $C_{1-6}$  脂肪族は所望により  $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$  もしくは  $NR^{12}$  から選択される 1～2 基の挿入を有していてもよく、ここでその  $C_{1-6}$  脂肪族、アリールまたは  $HET$  は所望により 1～3 個のハロ、別の  $HET$ 、アリール、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-R^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-R^{12}N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}(NR^{12})NHR^{12}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ 、 $-OCON(R^{12})_2$ 、またはトリフルオロで置換されていてもよく(ここで、 $HET$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り)；

$R^{11}$  が、 $H$  または  $R^{10}$  であり；

$R^{12}$  が、 $H$ 、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロゲン、アリールま

たはHETであり、そのC<sub>16</sub> 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく(ここで、HETは下記の定義の通り)；

HETが、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、イミダゾピリジニル、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラジン、チオフエン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオピラン、チオキソトリアジン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5または6員の飽和または不飽和ヘテロアリール環である、請求項1または請求項2記載の式(I)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステ

ル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグ

4. R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> が、メチル置換した縮合ピリジンである縮合環をさらに含んでなる、請求項3記載の化合物。

5. R<sup>1</sup> が、Hまたは所望によりR<sup>2</sup> と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくはその複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個のR<sup>9</sup> で置換されていてもよく(ここで、R<sup>2</sup> およびR<sup>9</sup> は下記の定義の通り)；

R<sup>2</sup> およびR<sup>9</sup> が独立に、H、HET、アリール、C<sub>1-12</sub> 脂肪族、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、R<sup>10</sup>、—OR<sup>10</sup>、—SR<sup>10</sup>、—S(O)R<sup>10</sup>、—SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、—NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、—NR<sup>10</sup>R<sup>12</sup>、—NR<sup>10</sup>CO<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、—NR<sup>10</sup>CO<sup>12</sup>R<sup>12</sup>、—NR<sup>10</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、—NR<sup>10</sup>SO<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、—NR<sup>10</sup>C(NR<sup>12</sup>)NHR<sup>11</sup>、—COR<sup>11</sup>、—CO<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、—CONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>、—SO<sup>12</sup>NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、—OCONR<sup>12</sup>R<sup>11</sup>

、 $-C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$  であり、ここでその $C_{1-12}$  脂肪族は、所望により $C$  (O)、O、S、S(O)、 $SO_2$  または $NR^{12}$  から選択される1～2基の挿入を1個または2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくは $C_{1-12}$  脂肪族は所望により1～3個の $R^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$  は所望により $R^5$  と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は0～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の $R^9$  で置換されていてもよく（ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および $R^{12}$  は下記の定義の通り）であり；

$R^4$  が、H、ハロゲン、 $NO_2$  またはCNであり；

$R^5$  が、Hまたは所望により1～3個のハロ、ヒドロキシルもしくはアリールで置換されていてもよい $C_{1-12}$  脂肪族であり；

$R^6$  および $R^7$  がハロゲンであり；

$R^8$  がOHであり；

$R^9$  が各々独立に、ハロゲン、 $C_{1-12}$  脂肪族、CN、 $-NO_2$ 、 $R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$  または $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$ （ここで、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および $R^{12}$  は下記の定義の通り）であり；

$R^{10}$  が各々独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-12}$  脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでその $C_{1-12}$  脂肪族は所望によりO、S、S(O)、 $SO_2$  もしくは $NR^{11}$  から選択される1～2基の挿入を有していてもよく、ここでその $C_{1-12}$  脂肪族、アリールまたはHETは所望により1～3個のハロ、別のHET、アリール、CN、 $-SR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}(NR^{12})NHR^{12}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$ 、 $-$

$\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{12})_2$ で置換されていてもよく（ここで、HETおよび $\text{R}^{12}$ は下記の定義の通り）であり；

$\text{R}^{11}$ が、Hまたは $\text{R}^{10}$ であり；

$\text{R}^{12}$ が、H、 $\text{C}_{1-12}$ 脂肪族またはHETであり、その $\text{C}_{1-12}$ 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく（ここで、HETは下記の定義の通り）；かつ、

HETが、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオ

キソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5～10員の飽和または不飽和複素環である、請求項1記載の式(1)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグ。

6.  $\text{R}^1$ が、Hまたは所望により $\text{R}^2$ と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくはその複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の $\text{R}^9$ で置換されていてもよく（ここで、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^9$ は下記の定義の通り）；

$\text{R}^2$ および $\text{R}^9$ が独立に、H、HET、アリール、 $\text{C}_{1-12}$ 脂肪族、CN、 $\text{NO}_2$ 、ハロゲン、 $\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{COR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}$

$\text{ONR}^{12} \text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12} \text{SO}_2 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12} \text{C}(\text{NR}^{12}) \text{NHR}^{11}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、  
 $-\text{CO}_2 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12} \text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^{12} \text{R}^{11}$ 、 $-\text{OCONR}^{12} \text{R}^{11}$ 、  
 $-\text{C}(\text{NR}^{12}) \text{NR}^{12} \text{R}^{11}$  であり、ここでその $\text{C}_{1-12}$  脂肪族は、所望により $\text{C}$ 、  
 $\text{(O)}$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{S(O)}$ 、 $\text{SO}_2$  または $\text{NR}^{12}$  から選択される1～2基の挿入を1  
 個また

は2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくは $\text{C}_{1-12}$  脂肪族は所望に  
 より1～3個の $\text{R}^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $\text{R}^{10}$  は所望により $\text{R}^{11}$  と結合  
 して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択  
 される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は0～  
 3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、その  
 ヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1  
 ～3個の $\text{R}^{11}$  で置換されていてもよく（ここで、HET、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$  および  
 $\text{R}^{12}$  は下記の定義の通り）であり；

$\text{R}^{11}$  が、H、ハロゲン、 $\text{NO}_2$  またはCNであり；

$\text{R}^{10}$  が、Hまたは所望により1～3個のハロ、ヒドロキシルもしくはアリール  
 で置換されていてもよい $\text{C}_{1-12}$  脂肪族であり；

$\text{R}^{11}$  および $\text{R}^{10}$  が独立に、ブロモまたはクロロであり；

$\text{R}^{11}$  がOHであり；

$\text{R}^{11}$  が各々独立に、ハロゲン、 $\text{C}_{1-12}$  脂肪族、CN、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、  
 $\text{SR}^{11}$ 、 $-\text{S(O)} \text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{12} \text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12} \text{R}^{12}$ 、 $-\text{N}$   
 $\text{R}^{12} \text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12} \text{CO}_2 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12} \text{CONR}^{12} \text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12} \text{SO}_2 \text{R}^{11}$ 、  
 $-\text{NR}^{12} \text{C}(\text{NR}^{12}) \text{NHR}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2 \text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12} \text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2$   
 $\text{NR}^{12} \text{R}^{11}$ 、 $-\text{OCONR}^{12} \text{R}^{11}$  または $\text{C}(\text{NR}^{12}) \text{NR}^{12} \text{R}^{11}$ （ここで、 $\text{R}^{10}$ 、  
 $\text{R}^{11}$  および $\text{R}^{12}$  は下記の定義の通り）であり；

$\text{R}^{10}$  が各々独立に、H、ハロゲン、 $\text{C}_{1-12}$  脂肪族、アリールまたはHETであ  
 り、ここでその $\text{C}_{1-12}$  脂肪族は所望によりO、S、S(O)、 $\text{SO}_2$  もしくは $\text{NR}^{12}$ 、  
 $\text{R}^{12}$  から選択される1～2基の挿入を有していてもよく、ここでその $\text{C}_{1-12}$  脂肪族  
 、アリールまたはHETは所望により1～3個のハロ、別のHET、アリール、

CN、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{COR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}(\text{NR}^{12})\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{12})_2$ で置換されていてもよく（ここで、HETおよび $\text{R}^{12}$ は下記の定義の通り）であり；

$\text{R}^{11}$ が、Hまたは $\text{R}^{10}$ であり；

$\text{R}^{12}$ が、H、 $\text{C}_{1-12}$ 脂肪族またはHETであり、その $\text{C}_{1-12}$ 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく（ここで、HETは下記の定義の通り）であり；かつ、

HETが、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5～10員の飽和または不飽和複素環である、請求項5記載の式(I)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグ。

7.  $\text{R}^{11}$ が、Hまたは所望により $\text{R}^{12}$ と結合して5～6員のヘテロアリアル環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリアル環は0～2個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～2個はNであって、そのヘテロ原子の0～2個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の $\text{R}^{13}$ で置換されていてもよく（ここで、 $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{13}$ は下記の定義の通り）であり；



通り)；

$R^2$  および  $R^3$  が独立に、H、HET、フェニル、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-COR^{13}$ 、 $-CO_2R^{13}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$  であり、そのHET、フェニルもしくは  $C_{1-6}$  脂肪族は所望により  $R^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$  は所望により  $R^3$  と結合して5員の複素環を形成していてもよく、その複素環は0～1個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子はNであつて、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつその縮合環は所望により  $R^9$  で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り)；

$R^4$  がHであり；

$R^5$  がHであり、

$R^6$  および  $R^7$  が独立に、ブロモまたはクロロであり；

$R^8$  がOHであり；

$R^9$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、または  $-COR^{10}$  (ここで、 $R^{10}$  は下記の定義の通り)であり；

$R^{10}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族またはアミノであり；

$R^{11}$  がH、 $C_{1-6}$  脂肪族、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  脂肪族、フェニル、フェニル- $C_{1-6}$  脂肪族またはHETであり；

$R^{12}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  脂肪族または  $(R^{11})_2N-C_{1-6}$  脂肪族であり；かつ、

HETがオキサゾール、ピリジン、テトラゾールおよびチアゾールからなる群から選択される複素環である、請求項6記載の式(I)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグ。

8.  $R^1$  がHであり；

$R^2$  および  $R^3$  が独立に、H、HET、フェニル、 $C_{1-6}$  脂肪族、シアノ、ハロゲン、 $-COR^{13}$ 、または  $-CONR^{12}R^{11}$  であり、そのHET、フェニルもし

くは $C_{1-6}$  脂肪族は所望により $R^{10}$ で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は下記の定義の通り)；

$R^4$ がHであり；

$R^5$ がHであり；

$R^6$ および $R^7$ が独立に、プロモまたはクロロであり；

$R^8$ がOHであり；

$R^{10}$ が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、オキシまたはシアノであり；

$R^{11}$ が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、トリハロ- $C_{1-6}$  脂肪族、フェニルまたはニトロ置換フェニルであり；

$R^{12}$ が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  脂肪族であり；かつ、

HETがチオフェンまたはピリジンである、請求項6記載の式(1)の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグ。

9.  $R^8$ がOHであり、かつ、そのOHがカルバモイル複合体と結合して生加水分解性カルバメートとなり、ここでそのカルバモイル複合体がジエチルアミノカルボニル、N-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、ヒドロキシエチルオキシエチルアミノカルボニル、4-モルホリノカルボニルおよび4-メチル-1-ピペラジニルカルボニルからなる群から選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

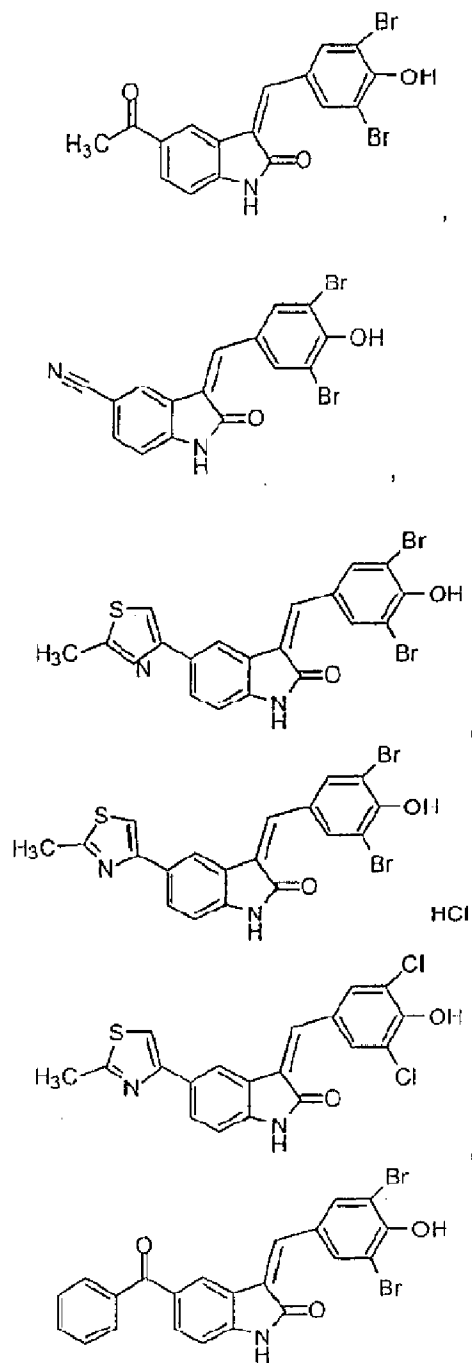
10.  $R^8$ がOHであり、かつ、そのOHがカルボネート複合体と結合して生加水

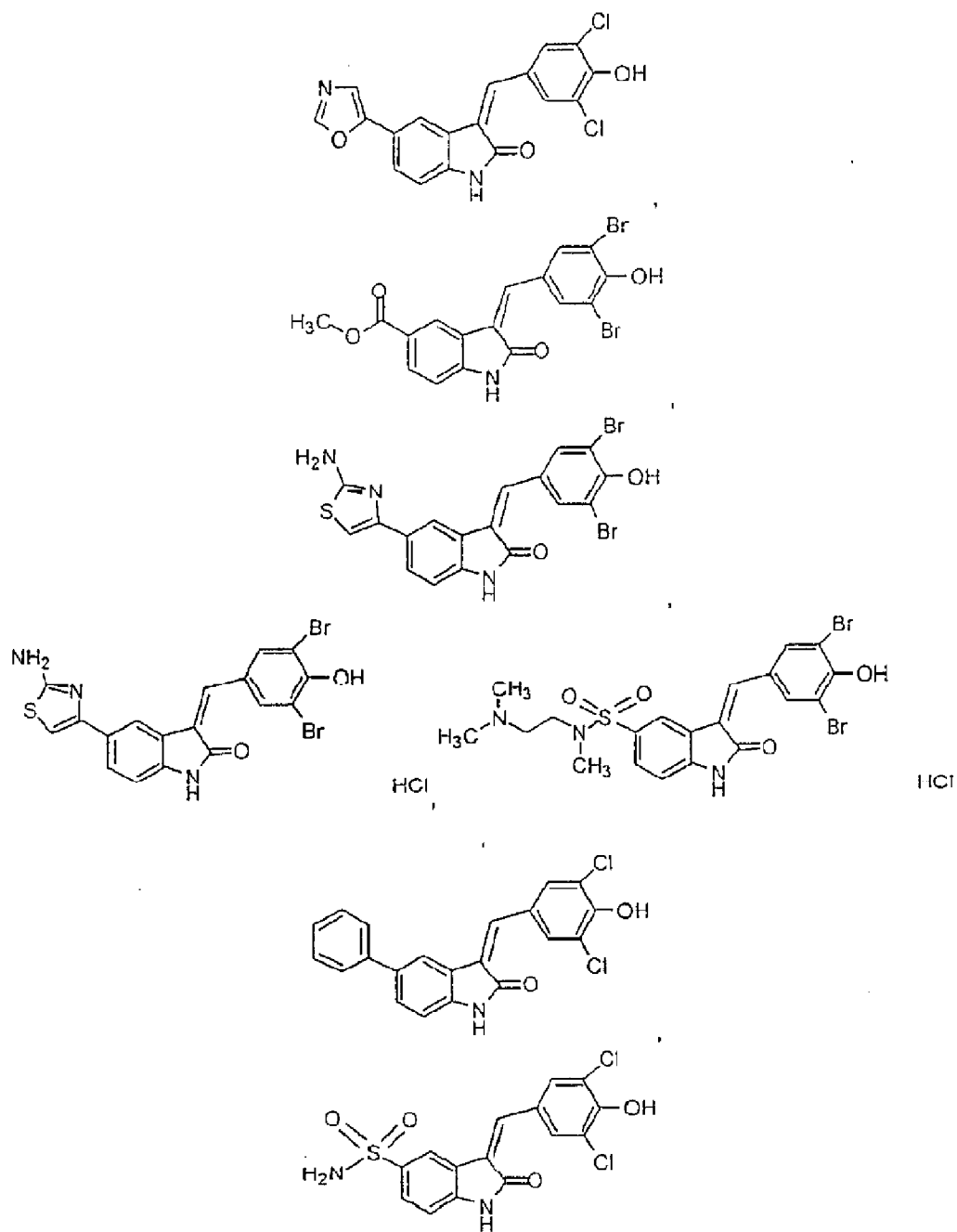
分解性カルボネートとなり、ここでそのカルボニル複合体がフェニルメチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、およびピリジンメチルオキシカルボニルからなる群から選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

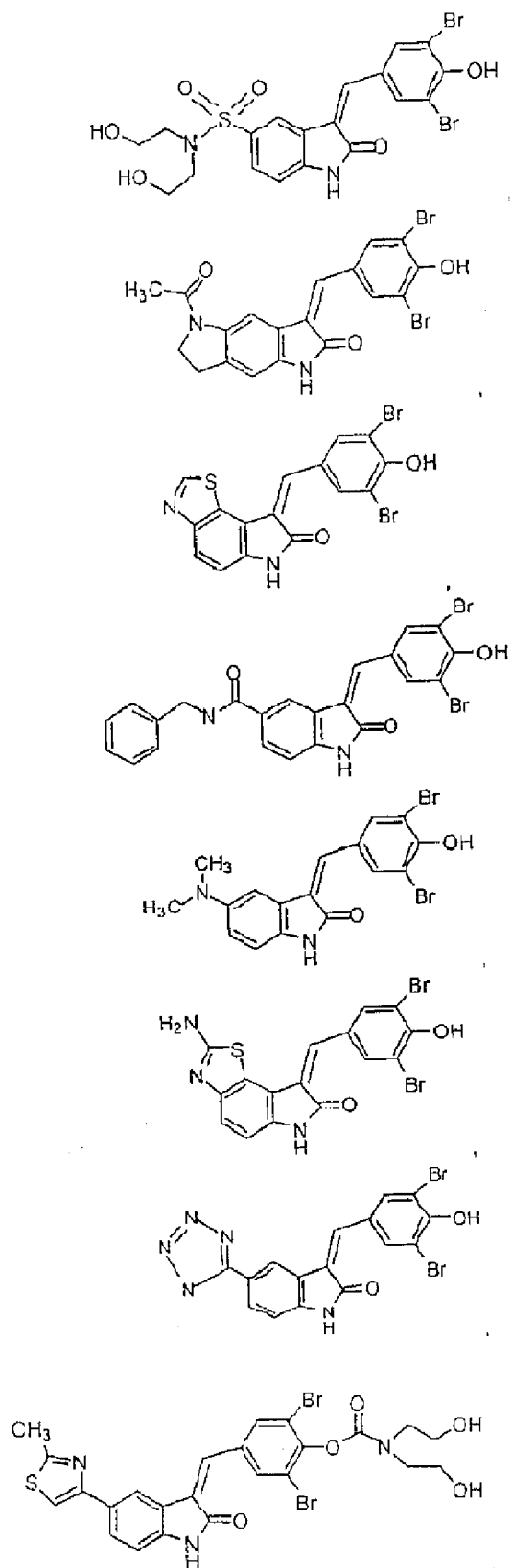
11.  $R^8$ がOHであり、かつ、そのOHがエステル複合体と結合して生加水

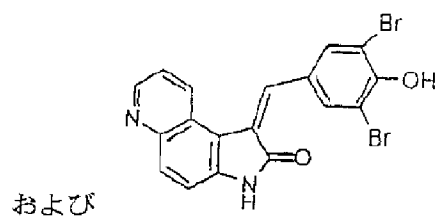
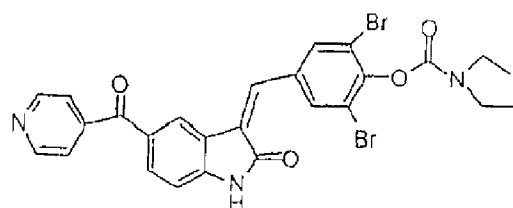
分解性エステルとなり、ここでそのエステル複合体が  $\alpha$ -ブチルカルボニルオキシシメチルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

12. 下記からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。



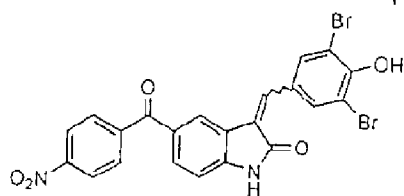
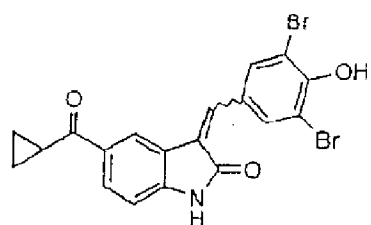
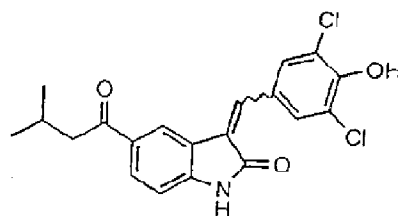
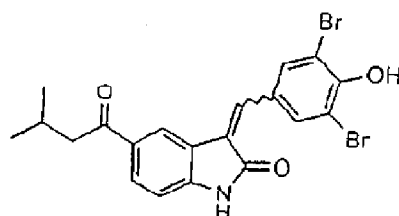


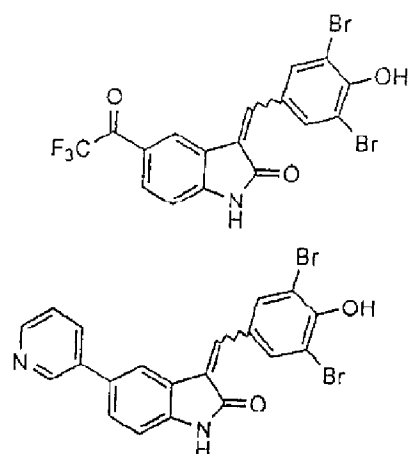




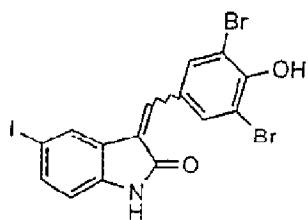
および

13. 下記からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

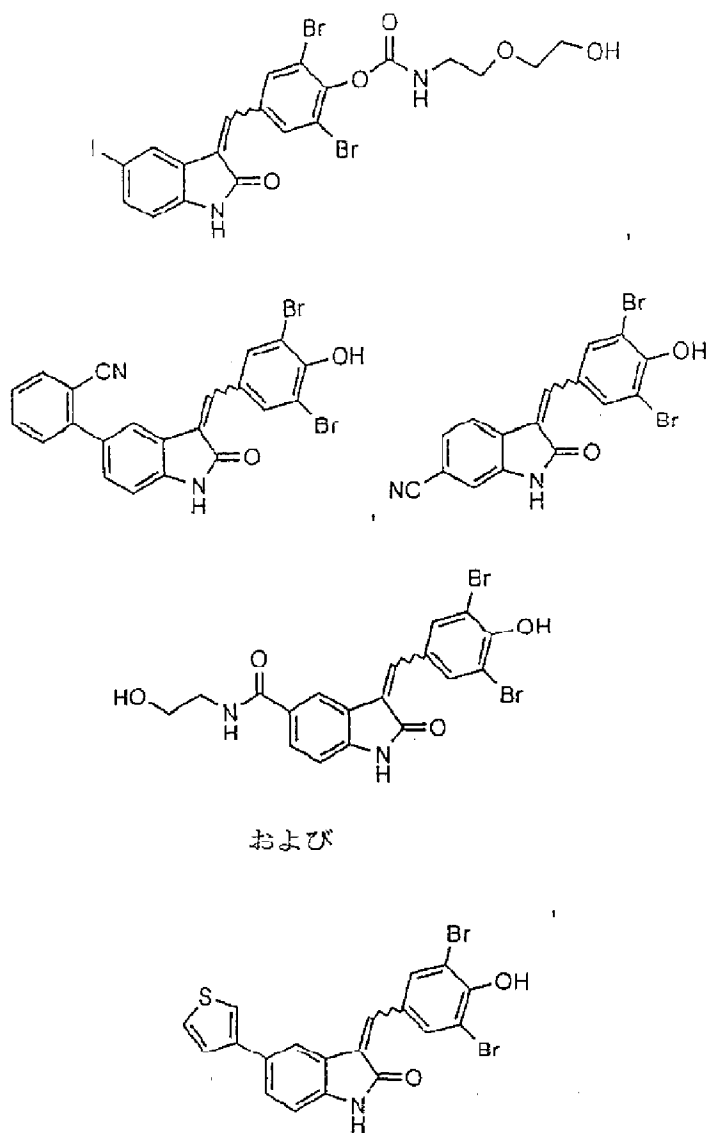




および

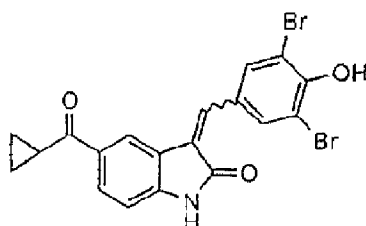
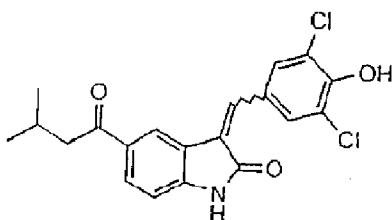


14. 下記からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

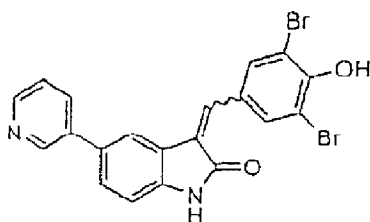


15. 下記からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。





および



16. E型幾何異性体である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。
17. Z型幾何異性体である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。
18. Z型幾何異性体とE型幾何異性体の混合物である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。
19. キラル炭素原子を有し、右旋性である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。
20. キラル炭素原子を有し、左旋性である、請求項1～15のいずれか1項

に記載の化合物。

21. キラル炭素原子を有し、右旋性と左旋性の混合物である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

22. 化合物3 — (3, 5 — ジブロモ — 4 — ヒドロキシ — ベンジリデン) — 5 — ピリド — 3 — イル — 1, 3 — ジヒドロ — インドール — 2 — オン。

23. そのE型幾何異性体としての請求項22記載の化合物。

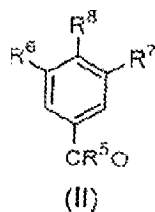
24. そのZ型幾何異性体としての請求項22記載の化合物。

25. そのEおよびZ型幾何異性体の混合物としての請求項22記載の化合物。

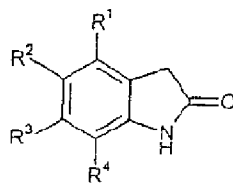
26. 治療に用いられる請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

27. 医薬上許容される担体と、医薬上有効な量の請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

28. 式 (II)



(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は請求項1の定義に同じ) の化合物を、式 (II I)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は請求項1の定義に同じ) の化合物と反応させることを含んでなる、請求項1記載の式 (I) の化合物の製造方法。

29. プロテインキナーゼ活性によって媒介される疾患の治療のための医薬の製造に用いられる、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

30. 変異型 *ras* 遺伝子によって引き起こされる障害によって媒介される疾患の治療のための医薬の製造に用いられる、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

31. アップレギュレートされたチロシンキナーゼシグナリング経路によって媒介される疾患の治療のための医薬の製造に用いられる、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

32. マイトジェン活性化プロテインキナーゼによって媒介される疾患の治療のための医薬の製造に用いられる、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

33. *cRaf* キナーゼによって媒介される疾患の治療のための医薬の製造に用いられる、請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

34. *abl*、*ATK*、*bcr-abl*、*Blk*、*Brk*、*Btk*、*c-ki1*、*c-met*、*c-src*、*CDK1*、*CDK2*、*CDK4*、*CDK6*、*CSF1R*、*CSK*、*EGFR*、*ErbB2*、*ErbB3*、*ErbB4*、*ERK*、*Fak*、*fes*、*FGFR1*、*FGFR2*、*FGFR3*、*FGFR4*、*FGFR5*、*Fgr*、*FLK-4*、*fit-1*、*Fps*、*Frk*、*Fyn*、*Hck*、*IGF-1R*、*INS-R*、*Jak*、*KDR*、*Lck*、*Lyn*、*MEK*、*cRaf1*、*p*

38、*PDGFR*、*PIK*、*PKC*、*PYK2*、*ros*、*tie1*、*tie2*、*TRK*、*Yes*、および *Zap70* からなる群から選択されるキナーゼによって媒介される疾病を治療する方法であって、薬理学上有効な量の請求項1記載の化合物をそれを必要とする哺乳類に投与する工程を含んでなる方法。

35. マイトジェン活性化プロテインキナーゼによって媒介される疾病を治療する方法であって、薬理学上有効な量の請求項1記載の化合物をそれを必要とする哺乳類に投与する工程を含んでなる方法。

36. *cRaf1* キナーゼによって媒介される疾病を治療する方法であって、薬理学上有効な量の請求項1記載の化合物をそれを必要とする哺乳類に投与する工程を含んでなる方法。

37. 腫瘍の増殖を阻害する、器官移植の拒絶反応を防ぐ、慢性的創傷を治療する、または再狭窄、慢性関節リウマチ、血管形成、肝硬変、アテローム性動脈硬化症、腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、糸球体症、乾癬、真性糖尿病、炎症、および神経変性病からなる群から選択される病状を治療する方法であって、薬理学上有効な量の請求項1記載の化合物をそれを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法。

## 【発明の詳細な説明】

受容体チロシンキナーゼ阻害剤、特にRAFキナーゼ阻害剤としてのベンジリン  
ー1，3ージヒドロインドールー2ーオン誘導体

発明の背景

本発明は、新規化合物、新規組成物、それらの使用方法、およびそれらの製造方法に関し、かかる化合物は一般にマイトジェンにより活性化されるシグナリング経路の変更、特に、腫瘍の増殖をはじめとする病状など病理学上異常な細胞増殖を伴う、プロテインキナーゼの阻害または拮抗作用によって軽減される病状において薬剤として一般に医薬上有用である。前記の薬理学的活性は哺乳類の治療に有用である。特に本発明は、細胞増殖に関連する疾患の治療のためにcRafー1キナーゼ阻害を示すベンジリアンオキシインドール誘導体に関する。

さらに詳細には、本発明の化合物はある形態の癌の治療に使用でき、これを使用することによりある既存の癌の化学療法に付加的または相乗的作用をもたらすことができ、かつ／またはある既存の癌の化学療法および放射線の有効性を回復させることができる。現在、細胞増殖によって特徴づけられる疾病の領域ではかかる治療薬が必要とされている。

発明の背景

癌は、細胞分裂、分化、およびアポトーシス細胞死を制御する正常なプロセスの脱制御に起因する。プロテインキナーゼがこの調節プロセスにおいて重要な役割を果たしている。限定されるものではないが、かかるキナーゼの一部として、abl、ATK、bcrーabl、Blk、Brk、Btk、cーkil、cーmet、cーsrc、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、cRaf1、CSF1R、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、ERK、

Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、FLKー4、fitー1、Fps、Frk、Fyn、Hck、IGFー1R、INSーR、Jak、KDR、Lck、Lyn、MEK、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、ros、tie<sub>1</sub>、tie<sub>2</sub>、TRK、Y

e s、およびZ a p 7 0が挙げられる。哺乳類の生物学では、かかるプロテインキナーゼは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) シグナリング経路を含んでなる。MAPKシグナリング経路は、r a s 遺伝子の突然変異や増殖因子受容体の脱調節などのような種々の一般的な疾病に關与するメカニズムによって不適当に活性化される (Magnuson et al, Scminars in Cancer Biology, 1994(5), 247-252)。従って、プロテインキナーゼの阻害が本発明の目的である。

さらに、プロテインキナーゼは、中枢神経系障害(アルツハイマー病など)、炎症性疾患(乾癬など)、骨の疾病(骨粗鬆症など)、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、血栓症、代謝障害(糖尿病など)、および感染病 (ウイルスおよび真菌感染) における標的として關与している。

キナーゼ調節を含む最もよく研究されている経路の1つに、細胞表面にある受容体から核への細胞シグナリングがある (Crews and Erikson, 1993)。この経路の一例として、増殖因子受容体チロシンキナーゼ (EGF-R、PDGF-R、VEGF-R、IGF I-R、インスリン受容体など) のメンバーが、S t r チロシンキナーゼ、ならびにR a f、Me kおよびE r kセリン/チロシンキナーゼファミリーなどの他のキナーゼへ、リン酸化を介してシグナルを伝達するキナーゼカスケードがある (Crew and Enkson, 1993; Ihle et al., 1994)。これらのキナーゼの各々はいくつかのファミリーのメンバーにより代表され (Pelech and Sanghera, 1992)、それらは関連してはいるが機能的に異なる役割を果たしている。増殖因子シグナリング経路の調節が欠如すると、癌ならびに他の病状がしばしば起こる。

キナーゼによって媒介されるシグナルはまた、細胞周期のプロセスを調節することによる細胞の増殖、死滅および分化を制御することも示されている (Massagué and Roberts, 1995)。真核生物の細胞周期の進行は、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) と呼ばれるキナーゼのファミリーによって制御される (Myerson et al., 1992)。CDK活性化の調節は複雑であるが、CDKとサイクリンファミリーの調節サブユニットのメンバーとの会合が必要である (Draetta et al., 1993; Murray and Kirschner, 1989; Solomon et al., 1992)。さらなるレベルの調節は、CDK

サブユニットのリン酸化を活性化すること、および不活性化することの双方を介して起こる(Draetta,1993;Ducommun et al.,1991;Gautier et al.,1989;Gould and Nurse,1989;Krek and Nigg,1991;Murray and Kirschner,1989;Solomon et al.,1992;Solomon et al.,1990)。細胞周期の正常な進行には、種々のサイクリン／CDK複合体の活性化および不活性化を統合することが必要である(Pines,1993;Sherr,1993)。重要なG1→S期とG2→M期双方の移行は、種々のサイクリン／CDK活性の活性化によって制御される。G1期では、サイクリンD／CDK4とサイクリンE／CDK2の双方がS期の開始を媒介すると考えられている(Matsushime et al.,1994;Ohtsubo and Roberts,1993;Quelle et al.,1993;Resnitzky et al.,1994)。S期の進行はサイクリンA／CDK2の活性を要する(Girard et al.,1991;Pagano et al.,1992;Rosenblatt et al.,1992;Walker and Maller,1991;Zindy et al.,1992)、一方、分裂中期の開始には、サイクリンA／cdc2 (CDK1) およびサイクリンB／cdc2の活性化が必要とされる(Draetta,1993;Girard et al.,1991;Murray and Kirschner,1989;Pagano et al.,1992;Rosenblatt et al.,1992;Solomon et al.,1992;Walker and Maller,1991;Zindy et al.,1992)。従って、CDK調節の制御の欠如がしばしば、過増殖性の疾病および癌を引き起こすことは驚くことではない(Hunter and Pines,1994;Lees,1995;Pines,1992)。

キナーゼcRaf1は2つの方法で細胞の増殖を調節する。この酵素は、Raf／MEK／ERKプロテインキナーゼカスケードを介して細胞分裂を正の方向に調節する。この活性化は、cRaf1が触媒するプロテインキナーゼMEK1のリン酸化の結果である。MEK1はプロテインキナーゼERKをリン酸化し、活性化する。ERKは細胞分裂に必要な転写因子をリン酸化し、調節する(Avruch et al.,TIBS;1994(19)279-283)。cRaf1は、アポトーシスの重要なレギュレーターであるBcl-2の活性化の調整によって細胞死を負の方向に調節する。この調節にはBcl-2ファミリーのメンバーの直接のリン酸化が伴う(Gajewski and Thompson,Cell;1996(87)619-628)。cRaf1によって媒介される細胞増殖の調節に関するこれらの態様は双方とも、cRaf1のキナーゼ活性を必要と

する。

c R a f 1 はヒトの癌に一般的な事象により脱調節される。例えば、r a s 遺伝子は以下の代表的なヒトの一次癌で後に示される頻度で変異している：肺(腺癌)、30%；結腸(腺癌)、50%；膵臓癌、90%；精上皮腫、40%；甲状腺、50%(McCormick, Ras oncogenes in Oncogenes and the molecular origins of cancer: 1989, 125-146)。c R a f 1 はまた、c s t c、E r b B 2、E G F R および b c r / a b l をはじめとするチロシンキナーゼの脱調節により活性化される。これらの結果は、乳癌、結腸癌、および肺癌、ならびに慢性骨髄性白血病に關与している (Fearon, Genetic lesions in human cancer, in Molecular oncology, 1996, 143-178)。さらに、R a f アンチセンスの文献は、in vivo 腫瘍マウスモデルで R a f タンパク質レベルの低下が腫瘍の増殖速度の低下と相関していることを教示している。従って、c R a f 1 のキナーゼ活性の阻害剤は広範なヒト癌一般の有効な治療を提供するはずである。

これらの病状の媒介または維持に関わるキナーゼ阻害剤は、これらの疾患の新規治療法の典型である。かかるキナーゼの例としては、限定されるものではないが、(1) 癌における S r c (Brickell, 1992; Courtncidge, 1994)、r a t (Powis, 1994) およびサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 1、2 および 4 (Hunter and Pines,

1994; Lees, 1995; Pines, 1992) の阻害、(2) 再狭窄における CDK 2 または PDGF-R キナーゼの阻害 (Buchdunger et al., 1995)、(3) アルツハイマー病における CDK 5 および GSK 3 キナーゼの阻害 (Aplin et al., 1996; Ilosi et al., 1995)、(4) 骨粗鬆症における c-Src キナーゼの阻害 (Tanaka et al., 1996)、(5) 2 型糖尿病における GSK-3 キナーゼの阻害 (Borthwick et al., 1995)、(6) 炎症における p 38 キナーゼの阻害 (Badger et al., 1996)、(7) 血管形成における VEGF-R 1-3、ならびに T I E-1 および 2 キナーゼの阻害 (Shawver et al., 1997)、(8) ウイルス感染症における U L 9 7 キナーゼの阻害 (He et al., 1997)、(9) 骨および造血の疾患における C S F-1 R キナーゼの阻害 (Myers et al., 1997) および (10) 自己免疫疾患および移植拒絶反



応におけるLc核酸キナーゼの阻害(Myers et al., 1997)が挙げられる。

本発明は、抗癌性を有するばかりでなく、セリン／トレオニンキナーゼ c R a f 1 の選択的かつ効力ある阻害剤であり、それにより特定の罹病組織の選択的な減少または消失が可能となる、あるベンジリデンオキシインドール誘導体に関する。本発明の数種の化合物は、治療上関連のある別のキナーゼを選択的に阻害し得る。

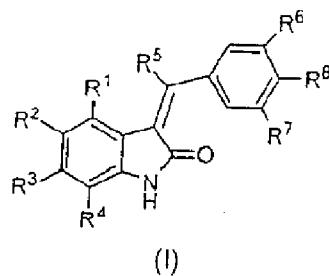
本発明の目的は、本発明の化合物を用いて、ヒト悪性腫瘍、例えば乳癌、胃癌、卵巣癌、結腸癌、肺癌、脳腫瘍、喉頭癌、リンパ系の癌、尿生殖管の癌(膀胱癌および前立腺癌を含む)、卵巣の、胃の、または膵臓の腫瘍のうち1以上、好ましくは c R a f 1 を介してシグナル伝達するもの治療のための、効力ある特異な、経口、静脈内、または皮下的に有効な、R a f キナーゼのシグナル伝達活性の小分子阻害剤、それらの投与法、それらの製剤法、ならびにそれらの合成法を提供することである。

本発明の化合物は、血管増殖性疾患、繊維症、糸球体間質細胞増殖性疾患および代謝疾患の領域の細胞増殖によって特徴づけられる、哺乳類を侵す1以上の疾

病の治療にさらに有用である。血管増殖性疾患としては、関節炎および再狭窄が挙げられる。繊維症としては、肝硬変およびアテローム性動脈硬化症が挙げられる。糸球体間質細胞増殖性疾患としては、腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、器官移植拒絶反応および糸球体症が挙げられる。代謝疾患としては、乾癆、真性糖尿病、慢性創傷治癒、炎症および神経変性病が挙げられる。

#### 発明の概要

概略としては本発明は、一般構造式(I)：



(式中、

$R^1$  は、Hまたは所望により  $R^2$  と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、このヘテロアリールもしくは複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであり、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の  $R^9$  で置換されていてもよく(ここで、 $R^2$  および  $R^9$  は下記の定義の通り)；

$R^2$  および  $R^9$  は独立に、H、HET、アリール、 $C_{1-12}$  脂肪族、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、 $R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{12}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}CONR^{12}R^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-$

$CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ 、 $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$  であり、ここでその  $C_{1-12}$  脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくは  $NR^{12}$  から選択される1～2基の挿入を1個または2個有していてもよく；そのHELアリールもしくは  $C_{1-12}$  脂肪族は所望により1～3個の  $R^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$  は所望により  $R^3$  と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の  $R^9$  で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義に同じ)；

$R^3$  は、H、ハロゲン、NO<sub>2</sub>またはCNであり；

$R^4$  は、Hまたは所望により1～3個のハロ、ヒドロキシル、ヘテロアリールもしくはアリールで置換されていてもよい  $C_{1-12}$  脂肪族であり；

$R^6$  および  $R^7$  は独立に、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、または  $-OR^{11}$  (ここで、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は下記の

定義の通り)であり;

$R^8$  は、 $OH$ 、 $NHSO_2R^{12}$  または  $NHCOCF_3$  であり;

$R^9$  は各々独立に、ハロゲン、 $C_{1-12}$  脂肪族、 $CN$ 、 $-NO_2$ 、 $R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$  または  $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$  (ここで、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り)であり;

$R^{10}$  は各々独立に、 $H$ 、ハロゲン、 $C_{1-12}$  脂肪族、アリールまたはHETであ

り、ここでその $C_{1-12}$  脂肪族は所望により $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ もしくは $NR^{11}$ から選択される1~2基の挿入を有していてもよく、ここでその $C_{1-12}$  脂肪族、アリールまたはHETは所望により1~3個のハロ、別のHET、アリール、 $CN$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}(NR^{12})NHR^{12}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ 、 $-OCON(R^{12})_2$ で置換されていてもよく(ここで、HETおよび $R^{12}$ 記の定義の通り);

$R^{11}$  は、 $H$ または $R^{10}$ であり;

$R^{12}$  は、 $H$ 、 $C_{1-12}$  脂肪族またはHETであり、ここでその $C_{1-12}$  脂肪族は所望により1~3個のハロゲンもしくは $OH$ で置換されていてもよく(ここで、HETは下記の定義の通り); かつ、

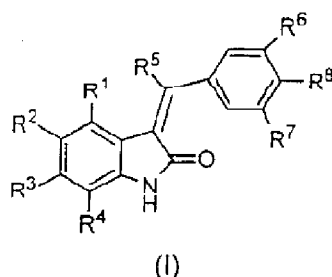
HETは、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアト

リアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5～10員の飽和または不飽和複素環である]

を有する化合物族、ならびに前記で定義された (I) の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬ま

たはプロドラッグを含む。

本発明の好ましい化合物群として、一般式 (I)



(式中、 $R^1$  はH、または所望により $R^2$ と結合して下記にHETとして定義されている群から選択される縮合環を形成していてもよく、ここでその縮合環は所望により1～3個の $R^9$ で置換されていてもよく(ここで、 $R^2$ および $R^9$ は下記の定義の通り)；

$R^2$ および $R^9$ 独立に、H、HET、アリール、 $C_{1-6}$ 脂肪族、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{12}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{10}CONR^{11}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ 、 $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$ であり、ここでその $C_{1-6}$ 脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、 $SO_2$ もしくは $NR^{12}$ から選択される1～2個の基の挿入を1～2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくは $C_{1-6}$ 脂肪族は所望により1～3個の $R^{10}$ で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$ は所望により $R^3$ と結合して下記に定義されている群から選択される縮合環を形成していてもよく、かつ、ここでその縮合環は所望により1～3個の $R^9$ で置換されていてもよく(ここで、H

ET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り)；

$R^4$  は、H、ハロゲン、 $NO_2$  または  $CN$  であり；

$R^5$  は、H または所望により 1～3 個のハロ、OH もしくはアリールで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  脂肪族であり；

$R^6$  および  $R^7$  は独立に、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、または  $-OR^{11}$  (ここで、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は下記の定義の通り) であり；

$R^8$  は、OH、 $NHSO_2R^{12}$  または  $NHCOCF_3$  であり；

$R^9$  は各々独立に、ハロ、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $CN$ 、 $-NO_2$ 、 $R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$  または  $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$  (ここで、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り) であり；

$R^{10}$  は各々独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-6}$  脂肪族、アリールまたは HET であり、ここでその  $C_{1-6}$  脂肪族は所望により O、S、 $S(O)$ 、 $SO_2$  もしくは  $NR^{12}$  から選択される 1～2 基の挿入を有していてもよく、ここでその  $C_{1-6}$  脂肪族、アリールまたは HET は所望により 1～3 個のハロ、別の HET、アリール、 $CN$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}(NR^{12})NHR^{12}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ 、 $-OCON(R^{12})_2$  で置換されていてもよく (ここで、HET および  $R^{12}$  は下記の定義の通り)；

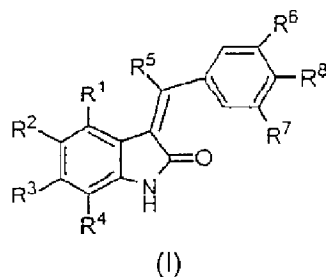
$R^{11}$  は、H または  $R^{10}$  であり；

$R^{12}$  は、H、 $C_{1-6}$  脂肪族または HET であり、その  $C_{1-6}$  脂肪族は所望により 1～3 個のハロゲンもしくは OH で置換されていてもよく (ここで、HET は下

記の定義の通り) であり；かつ、

HETは、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキサラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ビリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5～10員の飽和または不飽和複素環である]のもの、ならびに前記で定義された(1)の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグがある。

本発明の極めて好ましい化合物群としては、一般式(1)



〔式中、 $R^1$ はHであるか、または所望により $R^2$ と結合して縮合ビリジン、縮合トリアゾールもしくは縮合アミノ置換トリアゾールからなる群から選択される縮合環を形成していてもよく；

$R^2$ および $R^3$ は独立に、H、HET、アリール、 $C_{1-6}$ 脂肪族、 $-R^{12}NH_2$ 、 $R^{12}-$ ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、 $R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-COR^{11}NR^{12}R^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ 、 $-C(NH)R^{11}$ 、 $-$

$C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$  であり、ここでその  $C_{1-6}$  脂肪族は、 $C(O)$  基の挿入を所望により有していてもよく；その HET、アリールもしくは  $C^{1-6}$  脂肪族は所望により 1～3 個の  $R^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$  は所望により  $R^5$  と結合して下記に HET として定義されている群から選択される縮合環を形成していてもよく、かつ、その縮合環は所望により 1～3 個の  $R^9$  で置換されていてもよく（ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り）；

$R^4$  は、H、ハロゲン、 $NO_2$  または  $CN$  であり；

$R^5$  は、H または所望により 1～3 個のハロゲン、OH もしくはアリールで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  脂肪族であり；

$R^8$  および  $R^7$  は独立に、ハロゲン、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、または  $-OR^{11}$ （ここで、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は下記の定義の通り）であり；

$R^8$  は、OH、 $NHSO_2R^{12}$  または  $NHCOCF_3$  であり；

$R^9$  は各々独立に、ハロ、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $CN$ 、 $-NO_2$ 、 $R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{11}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$  または  $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$ （ここで、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り）であり；

$R^{10}$  は各々独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-6}$  脂肪族、アリールまたは HET であり、ここでその  $C_{1-6}$  脂肪族は所望により O、S、 $S(O)$ 、 $SO_2$  もしくは  $NR^{12}$  から選択される 1～2 基の挿入を有していてもよく、ここでその  $C_{1-6}$  脂肪族、アリールまたは HET は所望により 1～3 個のハロ、別の HET、アリール、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-R^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-R^{12}N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}(NR^{12})NHR^{12}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ 、 $-OCON(R^{12})_2$ 、またはトリフルオロで置換されていてもよく（ここで、HET および  $R^{12}$  は下記の

定義の通り)；

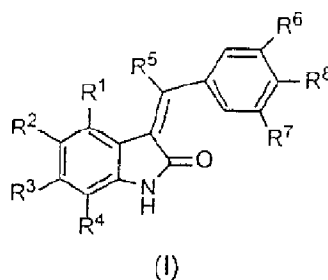
$R^{11}$  は、Hまたは $R^{10}$  であり；

$R^{12}$  は、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ハロゲン、アリールまたはHETであり、その $C_{1-6}$  脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく(ここで、HETは下記の定義の通り)；

HETは、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、イミダゾピリジニル、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラジン、チオフエン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオピラン、チオキソトリアジン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5または6員の飽和または不飽和ヘテロアリール臭である}のもの、ならびに前記で定義された(I)の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグがある。

$R^1$  および $R^2$  が、メチル置換した縮合ピリジンである縮合環をさらに含んでなる式(I)の化合物もまた極めて好ましい。

それらの $R^6$ 、 $R^7$  および $R^8$  位での置換基に関して好ましいものである化合物群としては、式：



{式中、

$R^1$  は、Hまたは所望により $R^2$  と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリ



ールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリアルもしくはその複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の $R^9$ で置換されていてもよく(ここで、 $R^2$  および $R^9$  は下記の定義の通り)；

$R^2$  および $R^3$  は独立に、H、HET、アリアル、 $C_{1-12}$  脂肪族、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{12}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{10}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(NR^{11})NHR^{12}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ 、 $-C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$ であり、ここでその $C_{1-12}$  脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、 $SO_2$ または $NR^{12}$ から選択される1～2基の挿入を1個また

は2個有していてもよく；そのHET、アリアルもしくは $C_{1-12}$  脂肪族は所望により1～3個の $R^{10}$ で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$ は所望により $R^3$ と結合して5～10員のアリアル、ヘテロアリアルもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリアルもしくは複素環は0～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の $R^9$ で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および $R^{12}$  は下記の定義の通り)であり；

$R^4$  は、H、ハロゲン、 $NO_2$ またはCNであり；

$R^5$  は、Hまたは所望により1～3個のハロ、ヒドロキシルもしくはアリアルで置換されていてもよい $C_{1-12}$  脂肪族であり；

$R^6$  および $R^7$  はハロゲンであり；

$R^8$  はOHであり；

$R^9$  は各々独立に、ハロゲン、 $C_{1-12}$  脂肪族、CN、 $-NO_2$ 、 $R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{12}$ 、 $-$

$\text{NR}^{12}\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2$   
 $\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NHR}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}$   
 $\text{O}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OCONR}^{12}\text{R}^{11}$  または  $\text{C}(\text{NR}^{12})\text{NR}^{12}\text{R}^{11}$  (ここで、  
 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は下記の定義の通り) であり；

$\text{R}^{10}$  は各々独立に、H、ハロゲン、 $\text{C}_{1-12}$  脂肪族、アリールまたは HET であ  
 り、ここでその  $\text{C}_{1-12}$  脂肪族は所望により O、S、S(O)、 $\text{SO}_2$  もしくは  $\text{NR}^{11}$   
 から選択される 1～2 基の挿入を有していてもよく、ここでその  $\text{C}_{1-12}$  脂肪族  
 、アリールまたは HET は所望により 1～3 個のハロ、別の HET、アリール、  
 $\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{COR}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}(\text{NR}^{12})\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{12})_2$  で置換されていてもよく (ここで、HET および  $\text{R}^{12}$  は下記の定義の通り) であり；

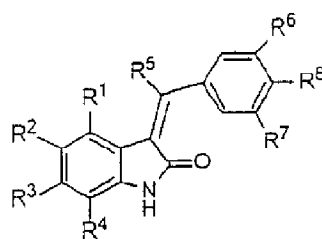
$\text{R}^{11}$  は、H または  $\text{R}^{10}$  であり；

$\text{R}^{12}$  は、H、 $\text{C}_{1-12}$  脂肪族または HET であり、その  $\text{C}_{1-12}$  脂肪族は所望により 1～3 個のハロゲンもしくは OH で置換されていてもよく (ここで、HET は下記の定義の通り)；かつ、

HET は、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される 5～10 員の飽和または不飽和複素環である」で示される化合物、ならびに前記で定義された

(I) の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグがある。

それらの $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ 位での置換基に関して好ましいものであるもう1つの化合物群としては、式：



(I)

(式中、 $R^1$  は、Hまたは所望により $R^2$ と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくはその複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の $R^3$ で置換されていてもよく(ここで、 $R^2$ および $R^3$ は下記の定義の通り)；

$R^2$ および $R^3$ は独立に、H、HET、アリール、 $C_{1-12}$ 脂肪族、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $R^4$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-S(O)R^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 $-NR^4R^4$ 、 $-NR^4COR^4$ 、 $-NR^4CO_2R^4$ 、 $-NR^4CONR^4$ 、 $-NR^4SO_2R^4$ 、 $-NR^4C(NR^4)NHR^4$ 、 $-COR^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-CONR^4R^4$ 、 $-SO_2NR^4R^4$ 、 $-OCONR^4R^4$ 、 $-C(NR^4)NR^4R^4$ であり、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、 $SO_2$ または $NR^4$ から選択される1～2基の挿入を1個または2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくは $C_{1-12}$ 脂肪族は所望により1～3個の $R^4$ で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$ は所望により $R^3$ と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は0～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって

、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1

～3個の $R^9$ で置換されていてもよく（ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は下記の定義の通り）であり；

$R^4$ は、H、ハロゲン、 $NO_2$ またはCNであり；

$R^5$ は、Hまたは所望により1～3個のハロ、ヒドロキシルもしくはアリールで置換されていてもよい $C_{1-12}$ 脂肪族であり；

$R^6$ および $R^7$ は独立に、プロモまたはクロロであり；

$R^8$ はOHであり；

$R^9$ は各々独立に、ハロゲン、 $C_{1-12}$ 脂肪族、CN、 $NO_2$ 、 $R^{10}$ 、 $OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ または $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$ （ここで、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は下記の定義の通り）であり；

$R^{10}$ は各々独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-12}$ 脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族は所望によりO、S、 $S(O)$ 、 $SO_2$ もしくは $NR^{12}$ から選択される1～2基の挿入を有していてもよく、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族、アリールまたはHETは所望により1～3個のハロ、別のHET、アリール、CN、 $-SR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}(NR^{12})NHR^{12}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ 、 $-OCON(R^{12})_2$ で置換されていてもよく（ここで、HETおよび $R^{12}$ は下記の定義の通り）であり；

$R^{11}$ は、Hまたは $R^{10}$ であり；

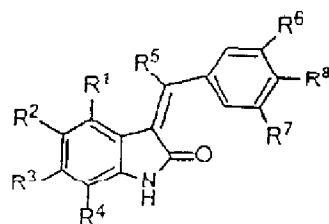
$R^{12}$ は、H、 $C_{1-12}$ 脂肪族またはHETであり、その $C_{1-12}$ 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく（ここで、HETは

下記の定義の通り)であり;かつ、

HETは、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフエン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5～10員の飽和または不飽和複素環である}で示される化合物、ならびに前記で定義された

(I)の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグがある。

それらのR<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>位での置換基に関して好ましいものであるさらにもう1つの化合物群としては、式：



(I)

(式中、

R<sup>1</sup>は、Hまたは所望によりR<sup>2</sup>と結合して5～6員のヘテロアリール環からな

る群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリール環は0～2個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～2個はNであって、そのヘテロ原子の0～2個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個のR<sup>9</sup>で置換されていてもよく(ここで、R<sup>2</sup>およびR<sup>9</sup>は下記の定義の通り)；

$R^2$  および  $R^3$  は独立に、H、HET、フェニル、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$  であり、そのHET、フェニルもしくは $C_{1-6}$  脂肪族は所望により $R^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$  は所望により $R^3$  と結合して5員の複素環を形成していてもよく、その複素環は0～1個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子はNであつて、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつその縮合環は所望により $R^9$  で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および $R^{12}$  は下記の定義の通り)；

$R^4$  はHであり；

$R^5$  はHであり、

$R^6$  および  $R^7$  は独立に、ブromoまたはクロロであり；

$R^8$  はOHであり；

$R^9$  は、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、または $-COR^{10}$  (ここで、 $R^{10}$  は下記の定義の通り)であり；

$R^{10}$  は、H、 $C_{1-6}$  脂肪族またはアミノであり；

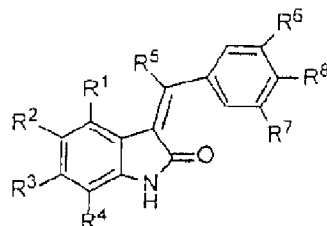
$R^{11}$  はH、 $C_{1-6}$  脂肪族、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  脂肪族、フェニル、フェニル- $C_{1-6}$  脂肪族またはHETであり；

$R^{12}$  は、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  脂肪族または $(R^{11})_2N-C_{1-6}$  脂肪族であり；かつ、

HETはオキサゾール、ビリジン、テトラゾールおよびチアゾールからなる群

から選択される複素環である」で示される化合物、ならびに前記で定義された(I)の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグがある。

それらの $R^6$ 、 $R^7$  および $R^8$  位での置換基に関して好ましいものである更にもう1つの化合物群としては、式：



(I)

{式中、

<sup>1</sup>  
R はHであり；

<sup>2</sup>      <sup>3</sup>  
R およびR は独立に、H、HET、フェニル、C<sub>1-6</sub> 脂肪族、シアノ、ハロ  
ゲン、<sup>11</sup>—COR<sup>11</sup>、または<sup>12</sup>—CONR<sup>12</sup> R<sup>13</sup>であり、そのHET、フェニルもし  
くはC<sub>1-6</sub> 脂肪族は所望によりR<sup>10</sup>で置換されていてもよく(ここで、HET、R<sup>10</sup>  
<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は下記の定義の通り)；

<sup>4</sup>  
R はHであり；

<sup>5</sup>  
R はHであり；

<sup>6</sup>      <sup>7</sup>  
R およびR は独立に、ブromoまたはクロロであり；

<sup>8</sup>  
R はOHであり；

<sup>10</sup>  
R<sup>10</sup>は、H、C<sub>1-6</sub> 脂肪族、オキシまたはシアノであり；

<sup>11</sup>  
R<sup>11</sup>は、H、C<sub>1-6</sub> 脂肪族、トリハロ—C<sub>1-6</sub> 脂肪族、フェニルまたはニトロ置

換フェニルであり；

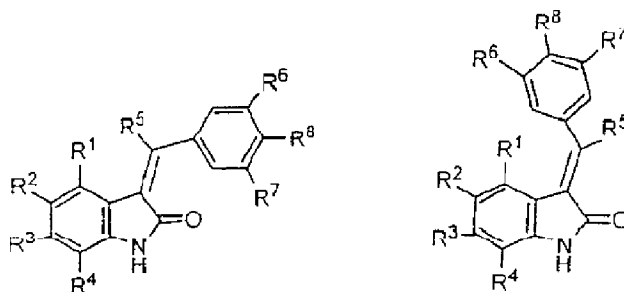
<sup>12</sup>  
R<sup>12</sup>は、H、C<sub>1-6</sub> 脂肪族、ヒドロキシ—C<sub>1-6</sub> 脂肪族であり；かつ、

HETはチオフェンまたはピリジンである}で示される化合物、ならびに前記  
で定義された(I)の医薬上許容される塩、生加水分解性エステル、生加水分解  
性アミド、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カルボネート、生加水分解  
性ウレイド、溶媒和物、水和物、親和性試薬またはプロドラッグがある。

前記式(I)の特定の化合物は、立体異性体の形態で存在し得る(例えば、そ  
れらは1以上の不斉炭素原子を含むか、またはシーストランス異性体を示す)。  
個々の立体異性体(鏡像異性体およびジアステレオマー)およびそれらの混合物  
も本発明の範囲内に含まれる。同様に、式(I)の化合物は、その式で示される  
ものではなく互変体形態で存在する可能性があり、これらも本発明の範囲内に含

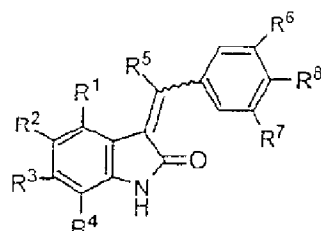
まれる。

二重結合の存在により、それらの個々の純粋なEおよびZ幾何異性体、ならびにEおよびZ異性体の混合物も本発明の化合物に含まれる。



Z 異性体

E 異性体



E / Z 混合物

記載された発明および請求の範囲に記載された発明は、Z異性体とE異性体の存在における比率にいかなる限定も設けるものではない。

このように、下記の表の化合物番号138である、化合物3—(3, 5—ジブromo—4—ヒドロキシ—ベンジリデン)—5—ピリド—3—イル—1, 3—ジヒドロ—インドール—2—オンは、E型幾何異性体、Z型幾何異性体、ならびにそのEおよびZ型幾何異性体混合物として開示され、特許請求されるが、いかなる所定の比によっても限定されない。

記載の化合物のあるものは、1以上のキラル炭素を含み、ゆえに右旋性または左旋性のいずれかであると考えられる。また、個々の右旋性または左旋性の純粋な調製物、およびそれらの混合物もまた本発明の化合物に含まれる。

本発明の化合物の塩は、窒素から誘導された酸付加塩を、式(1)の化合物の置換基に含んでなくてもよい。治療活性は、本明細書で定義された本発明の化合物由来の部分に残っており、治療および予防目的にはそれが患者にとって医薬



上許容されることが好ましいが、別の成分の同定は重要ではない。

極めて好ましい生加水分解性カルバメートは、式 (I) (式中、 $R^8$  はOHであり、かつ、そのOHはカルバモイル複合体と結合して生加水分解性カルバメートとなり、ここでそのカルバモイル複合体はジエチルアミノカルボニル、N—(2—ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、N, N—ビス(2—ヒドロキシエチル)

アミノカルボニル、ヒドロキシエチルオキシエチルアミノカルボニル、4—モルホリノカルボニルおよび4—メチル—1—ピペラジニルカルボニルからなる群から選択される)の化合物を含んでなる。

極めて好ましい生加水分解性カルボネートは、式 (I) (式中、 $R^8$  はOHであり、かつ、そのOHはカルボネート複合体と結合して生加水分解性カルボネートとなり、ここでそのカルボニル複合体はフェニルメチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、およびピリジンメチルオキシカルボニルからなる群から選択される)の化合物を含んでなる。

極めて好ましい生加水分解性エステルは、式 (I) (式中、 $R^8$  はHであり、かつ、そのOHはエステル複合体と結合して生加水分解性エステルとなり、ここでそのエステル複合体はt—ブチルカルボニルオキシメチルからなる群から選択される)の化合物を含んでなる。

本発明は、プロテインキナーゼ活性によって媒介される疾患の治療用医薬の製造に使用するため、式 (I) の化合物、またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、生加水分解性エステル、アミド、カルボネート、アミン、ウレイドもしくはカルバメートのうちの1つをさらに含む。

本発明は、変異型ras遺伝子によって引き起こされる障害によって媒介される疾患の治療用医薬の製造に使用するため、式 (I) の化合物、またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、生加水分解性エステル、アミド、カルボネート、アミン、ウレイドもしくはカルバメートのうちの1つをさらに含む。

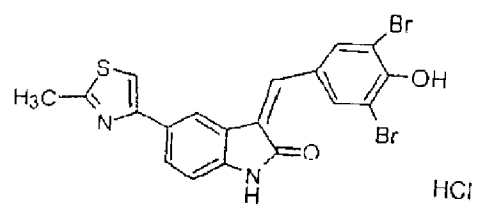
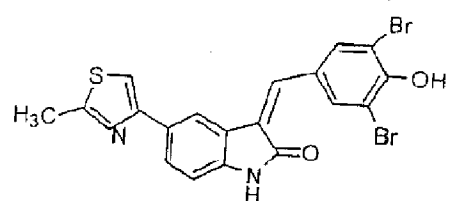
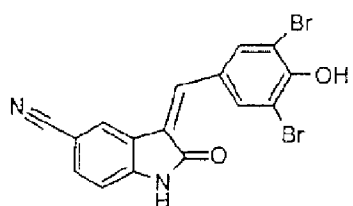
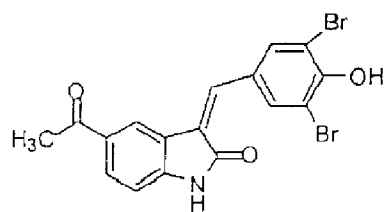
本発明は、アップレギュレートされたチロシンキナーゼシグナリング経路によって媒介される疾患の治療用医薬の製造に使用するため、式 (I) の化合物、ま

たはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、生加水分解性エステル、アミド、カルボネート、アミン、ウレイドもしくはカルバメートのうちの1つをさらに含む。

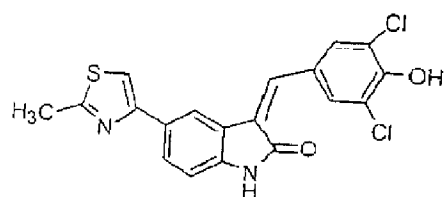
本発明は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼによって媒介される疾患の治療用医薬の製造に使用するため、式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、生加水分解性エステル、アミド、カルボネート、アミン、ウレイドもしくはカルバメートのうちの1つをさらに含む。

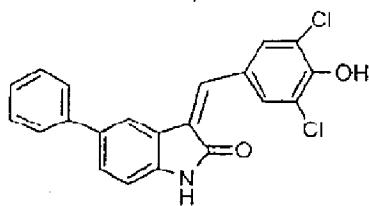
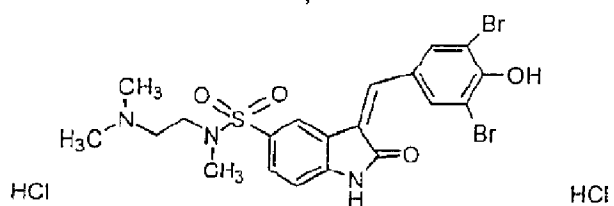
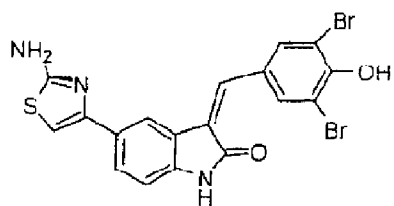
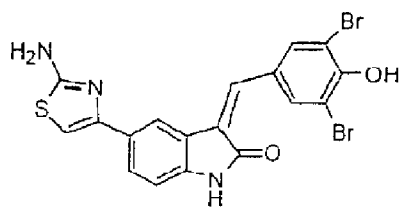
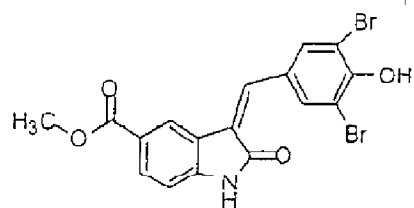
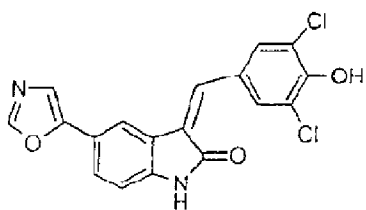
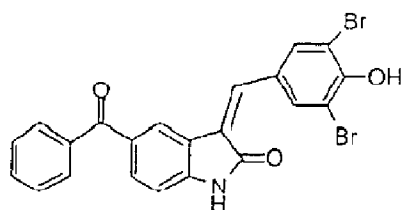
本発明は、c R a f キナーゼによって媒介される疾患の治療用医薬の製造に使用するため、式(1)の化合物、またはその医薬上許容される塩、プロドラッグ、生加水分解性エステル、アミド、カルボネート、アミン、ウレイドもしくはカルバメートのうちの1つをさらに含む。

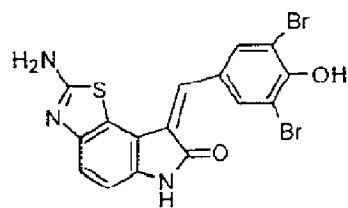
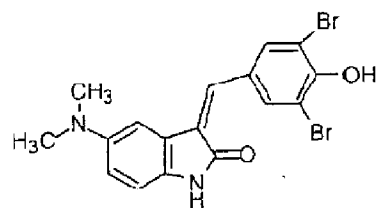
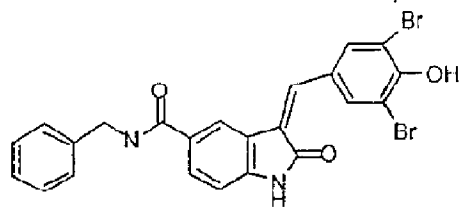
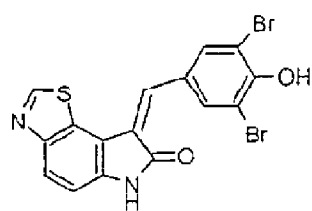
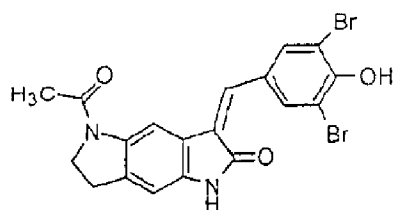
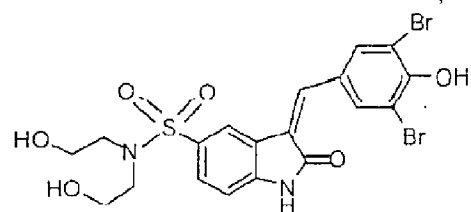
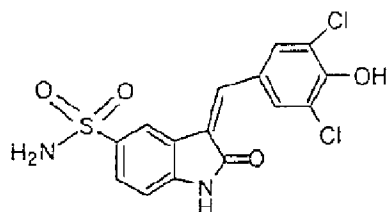
本発明の好ましい種の化合物群は、次の群を含んでなる。

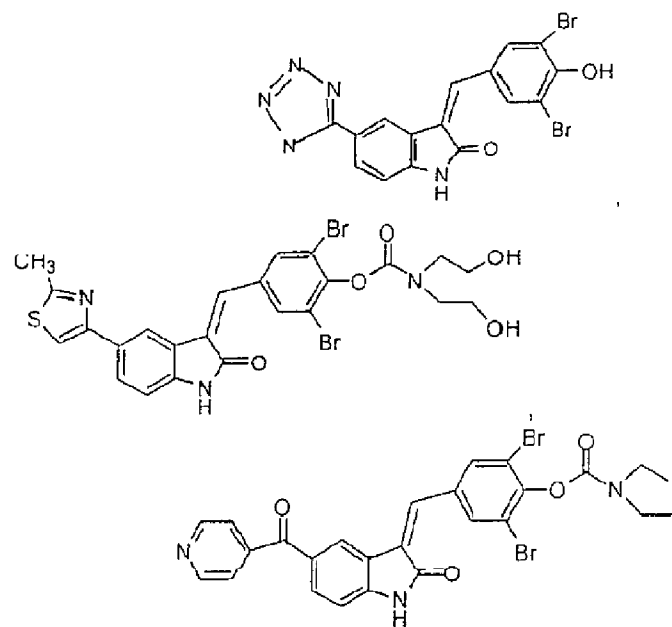


HCl

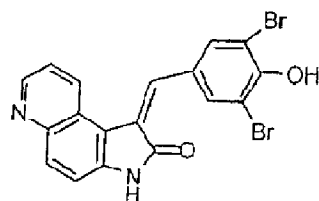




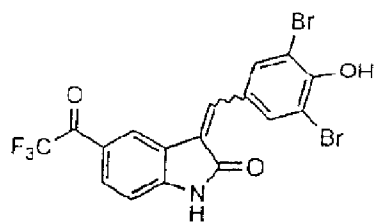
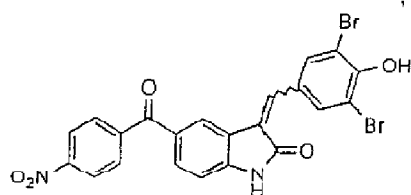
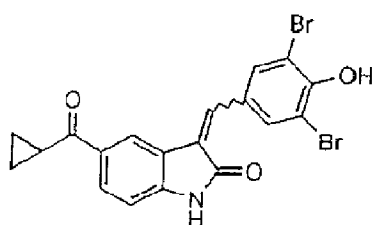
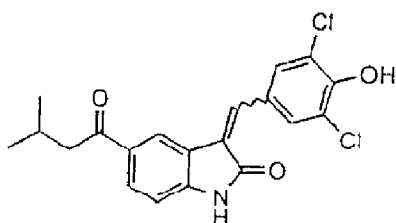
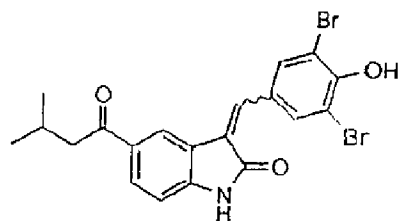


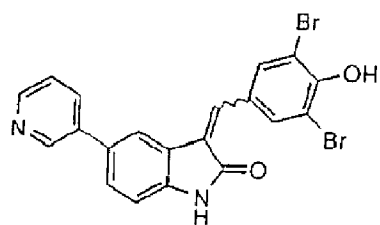


および

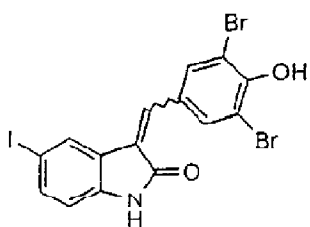


本発明のもう 1 つの好ましい化合物群は、





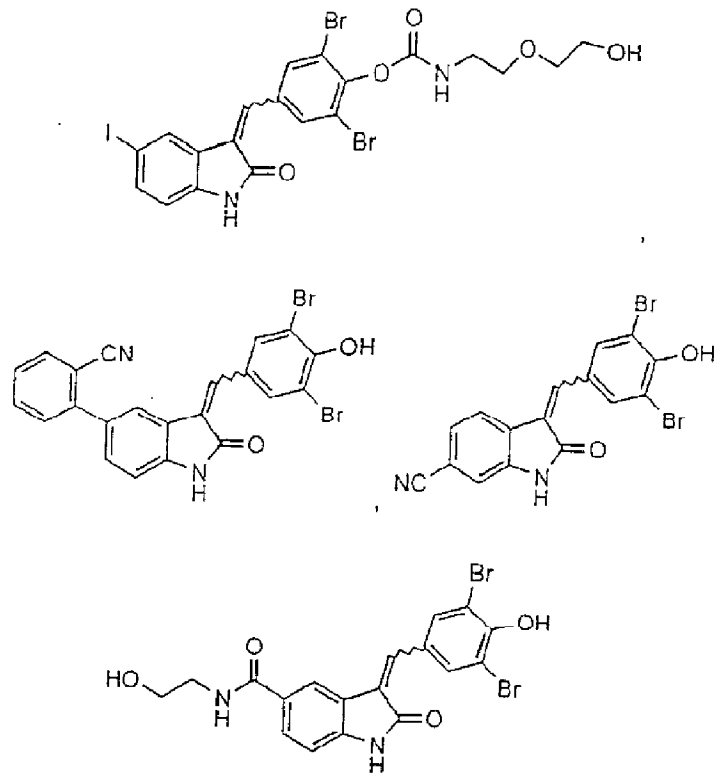
および



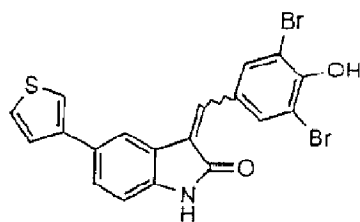
の群を含んでなる。

さらにもう1つの好ましい化合物群は、



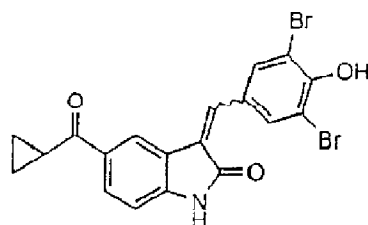
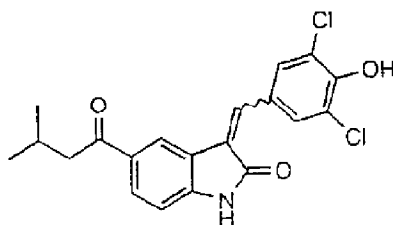


および

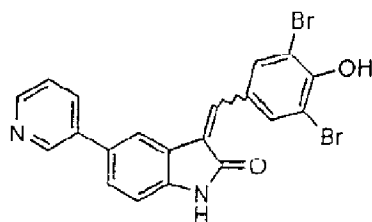


の群を含んでなる。

特に好ましい化合物群は、



および



の群を含んでなる。

独立した置換基

本発明は、構造式（I）において8つの異なる置換点を開示する。これらの置換点の各々は、本発明の一部としてのそれらの選択および合成が式（I）における他の全ての置換点とは独立した置換基を有する。従って、各々の置換点をここ

でさらに個々に記載する。

$R^1$  は水素である。所望により、 $R^1$  は  $R^2$  置換基と結合して縮合環を形成することができる。かかる縮合環は5～10員のアリール、ヘテロアリール、または1～3個のヘテロ原子を有する複素環もしくは複素環系である得る。これらのへ

テロ原子は窒素、酸素または硫黄であり得る。かかる縮合環は所望によりハロゲン、シアノ、ニトロ、置換アミド、置換スルホンアミド、置換アミン、置換エーテルまたはヒドロキシルの1～3基によって置換することができる。アミド、スルホンアミド、アミン、またはエーテルに対する置換基としては、水素、ハロゲン、1～12個の炭素の脂肪族(酸素、硫黄、スルホキシド、スルホン、スルフィン、または第2級アミンのその鎖長に沿ったどこかに挿入基を有し得る)、アリール環、複素環が挙げられる。これらの脂肪族、アリールまたは複素環式基上の置換基としては、ハロゲン、別の複素環、別のアリール環、シアノ、置換スルホ、置換オキシ、置換アミン、置換スルホキシド、置換スルフィン、置換スルホン、置換スルホンアミド、置換アミド、置換ウレイド、置換エステル、置換カルバメートによる1～3置換が含まれる。これらの置換基は次ぎに1～12個の炭素の脂肪族または複素環となり得、ここで1～12個の炭素の脂肪族それ自体は、ハロゲン、またはヒドロキシルを1～3個生じさせることにより置換することができる。

あるいは、 $R^1$  は水素であり得るか、または所望により  $R^1$  は  $R^2$  置換基と結合して縮合環を形成することができる。かかる縮合環は、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオファン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、

キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアナфтаレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群に由来し得る。これらの環はいずれも次ぎにハロゲン、別の複素環、別のアリール環、シアノ、置換スルホ、置換オキシ、置換アミン、置換スルホキシド、置換スルフィン、置換スルホン、置換スルホンアミド、置換アミド、置換ウ

レイド、置換エステル、または置換カルバメートによる1～3置換を含んでなる置換基由来の基によって置換することができる。これらの置換基は次ぎに1～12個の炭素の脂肪族または複素環となり得、ここで1～12個の炭素の脂肪族それ自体は、ハロゲン、またはヒドロキシルを1～3個生じさせることにより置換することができる。

好ましくは、 $R^1$  は水素であるか、または $R^2$  と縮合して縮合ピリジン、縮合トリアゾール、縮合チアゾールまたは縮合アミノ置換チアゾールを形成する。

最も好ましくは、 $R^1$  は水素である。

$R^2$  は水素、アリール環、複素環、1～12個の炭素の脂肪族、シアノ、ニトロ、ハロゲン、置換エーテル、置換チオエーテル、置換スルフィン、置換スルホン、置換アミン、二置換アミン、置換アミド、置換カルバメート、置換スルホンアミド、置換カルボニル、または置換エステルである。これらの置換基は、水素、ハロゲン、1～12個の炭素の脂肪族(酸素、硫黄、スルホキシド、スルホン、スルフィン、または第2級アミンのその鎖長に沿ったどこかに挿入基を有し得る)、アリール環、複素環であり得る。これらの脂肪族、アリールまたは複素環式基上の置換基としては、ハロゲン、別の複素環、別のアリール環、シアノ、置換スルホ、置換オキシ、置換アミン、置換スルホキシド、置換スルフィン、置換スルホン、置換スルホンアミド、置換アミド、置換ウレイド、置換エステル、置換カルバメートによる1～3置換が含まれる。これらの置換基は次ぎに1～12個の炭

素の脂肪族または複素環となり得、ここで1～12個の炭素の脂肪族それ自体は、ハロゲン、またはヒドロキシルを1～3個生じさせることにより置換することができる。

$R^2$  は $R^3$  と結合して、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキサラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン

、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される縮合環を形成することができる。

$R^2$  はさらに好ましくは水素、複素環、フェニル、1～6個の炭素の脂肪族、置換アミン、置換カルボニル、置換エステル、置換アミド、または置換スルホンアミドであり得る。この複素環、フェニルまたは脂肪族基は、所望によりアミノまたは1～6個の炭素の脂肪族によって置換されていてもよい。そのアミン、カルボニル、エステル、アミドまたはスルホンアミドは、所望により1～6個の炭素の脂肪族、アミノ、ヒドロキシー1～6個の炭素の脂肪族、フェニル、フェニル1～6個の炭素の脂肪族、アミノ1～12個の炭素の脂肪族、またはオキサゾール、ピリジン、テトラゾールもしくはチアゾールのような複素環によって置換されていてもよい。

$R^2$  はさらに好ましくは $R^3$  と結合して、窒素、酸素または硫黄のいずれかのヘテロ原子を有する5員の縮合環を形成することができる。これらの縮合環は、1～6個の炭素の脂肪族、または1～6個の炭素のアシル基によって置換することができる。

$R^2$  はまたさらに好ましくは、水素、チオフェン、ピリジン、フェニル、1～6個の炭素の脂肪族、シアノ、ハロゲン、置換アシル、または置換アミドであり得る。これらの置換基は、1～6個の炭素の脂肪族、三ハロゲン1～6個の炭素の脂肪族、フェニル、ニトロ置換フェニル、またはヒドロキシー1～6個の炭素の脂肪族であり得る。

$R^2$  は水素、アリール環、複素環、1～12個の炭素の脂肪族、シアノ、ニトロ、ハロゲン、置換エーテル、置換チオエーテル、置換スルフィン、置換スルホン、置換アミン、二置換アミン、置換アミド、置換カルバメート、置換スルホンアミド、置換カルボニル、または置換エステルである。これらの置換基は、水素、ハロゲン、1～12個の炭素の脂肪族(酸素、硫黄、スルホキシド、スルホン

、スルフィン、または第2級アミンのその鎖長に沿ったどこかに挿入基を有し得る)、アリール環、複素環であり得る。これらの脂肪族、アリールまたは複素環式基上の置換基としては、ハロゲン、別の複素環、別のアリール環、シアノ、置換スルホ、置換オキシ、置換アミン、置換スルホキシド、置換スルフィン、置換スルホン、置換スルホンアミド、置換アミド、置換ウレイド、置換エステル、置換カルバメートによる1～3置換が含まれる。これらの置換基は次ぎに1～12個の炭素の脂肪族または複素環となり得、ここで1～12個の炭素の脂肪族それ自体は、ハロゲン、またはヒドロキシルを1～3個生じさせることにより置換することができる。

$R^3$  は $R^2$  と結合して、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキサジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、

ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テトラジン、テトラゾール、チオフエン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアナフタレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される縮合環を形成することができる。

$R^3$  はさらに好ましくは、水素、複素環、フェニル、1～6個の炭素の脂肪族、置換アミン、置換カルボニル、置換エステル、置換アミド、または置換スルホンアミドであり得る。この複素環、フェニルまたは脂肪族基は、所望によりアミノまたは1～6個の炭素の脂肪族によって置換されていてもよい。そのアミン、カルボニル、エステル、アミドまたはスルホンアミドは、所望により1～6個の炭素の脂肪族、アミノ、ヒドロキシー1～6個の炭素の脂肪族、フェニル、フェニル1～6個の炭素の脂肪族、アミノ1～12個の炭素の脂肪族またはオキサゾール、ピリジン、テトラゾールもしくはチアゾールのような複素環によって

置換されていてもよい。

$R^3$  はさらに好ましくは  $R^2$  と結合して、窒素、酸素または硫黄のいずれかのヘテロ原子を有する5員の縮合環を形成することができる。これらの縮合環は1～6個の炭素の脂肪族、または1～6個の炭素のアシル基によって置換することができる。

$R^3$  はまたさらに好ましくは、水素、チオフェン、ピリジン、フェニル、1～6炭素の脂肪族、シアノ、ハロゲン、置換アシル、または置換アミドであり得る。これらの置換基は、1～6個の炭素の脂肪族、三ハロゲン—1～6個の炭素の脂肪族、フェニル、ニトロ—置換フェニル、またはヒドロキシ—1～6個の炭素の脂肪族であり得る。

$R^4$  は水素、ニトロ、シアノ、またはハロゲンである。

好ましくは、 $R^4$  は水素である。

$R^5$  は水素またはハロゲン、ヒドロキシル、もしくは所望によりアリール環によって1～3位が置換されていてもよい1～12個の炭素の脂肪族である。

あるいは、 $R^5$  は水素またはハロゲン、ヒドロキシル、もしくは所望によりアリール環によって1～3位が置換されていてもよい1～6個の炭素の脂肪族である。

好ましくは、 $R^5$  は水素である。

$R^6$  はハロゲン、シアノ、ニトロ、置換アミド、置換スルホンアミド、置換アミン、置換エーテルまたはヒドロキシルである。アミド、スルホンアミド、アミン、またはエーテルに対する置換基としては、水素、ハロゲン、1～12炭素の脂肪族(酸素、硫黄、スルホキシド、スルホン、スルフィン、または第2級アミンのその鎖長に沿ったどこかに挿入基を有し得る)、アリール環、複素環が含まれる。これらの脂肪族、アリールまたは複素環式基上の置換基には、ハロゲン、別の複素環、別のアリール環、シアノ、置換スルホ、置換オキシ、置換アミン、置換スルホキシド、置換スルフィン、置換スルホン、置換スルホンアミド、置換アミド、置換ウレイド、置換エステル、置換カルバメートによる1～3置換が含まれる。これらの置換基は次ぎに1～12個の炭素の脂肪族または複素環となり

得、ここで1～12個の炭素の脂肪族それ自体は、ハロゲン、またはヒドロキシルを1～3個生じさせることにより置換することができる。

$R^6$  はさらに好ましくはハロゲンである。

$R^6$  は最も好ましくは臭素である。

あるいは、 $R^6$  は最も好ましくは塩素である。

$R^7$  はハロゲン、シアノ、ニトロ、置換アミド、置換スルホンアミド、置換アミン、置換エーテルまたはヒドロキシルである。アミド、スルホンアミド、アミン、またはエーテルに対する置換基には、水素、ハロゲン、1～12個の炭素の脂肪族(酸素、硫黄、スルホキシド、スルホン、スルフィン、または第2級アミンの

その鎖長に沿ってどこかに挿入基を有し得る)、アリール環、複素環が含まれる。これらの脂肪族、アリールまたは複素環式基上の置換基としては、ハロゲン、別の複素環、別のアリール環、シアノ、置換スルホ、置換オキシ、置換アミン、置換スルホキシド、置換スルフィン、置換スルホン、置換スルホンアミド、置換アミド、置換ウレイド、置換エステル、置換カルバメートによる1～3置換が含まれる。これらの置換基は次ぎに1～12個の炭素の脂肪族または複素環となり得、ここで1～12個の炭素の脂肪族それ自体は、ハロゲン、またはヒドロキシルを1～3個生じさせることによって置換することができる。

$R^7$  はさらに好ましくはハロゲンである。

$R^7$  は最も好ましくは臭素である。

あるいは、 $R^7$  は最も好ましくは塩素である。

$R^8$  はヒドロキシまたは所望により1～12個の炭素の脂肪族によって置換されていてもよい、もしくは複素環によって置換されていてもよいスルホンアミドである。この脂肪族基自体は、1～3個のハロゲンまたはヒドロキシルによって置換することができる。

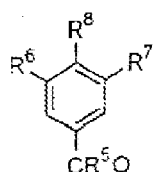
あるいは、 $R^8$  はヒドロキシまたは $NHCOCF_3$ 、または所望により1～6個の炭素の脂肪族によって置換されていてもよい、もしくは複素環によって置換されていてもよいスルホンアミドである。



あるいは、 $R^8$  はヒドロキシまたは $NHCOCF_3$ 、または所望により1～6個の炭素の脂肪族、ニトロ、1～6個の炭素のアルコキシ、ハロゲン、アリールもしくは複素環によって置換されていてもよいスルホンアミドである。この脂肪族基自体は、1～3個のハロゲンまたはヒドロキシによって置換することができる。

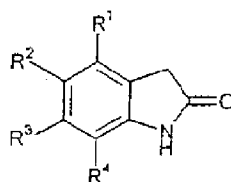
好ましくは、 $R^8$  はヒドロキシである。

さらなる態様において、本発明は式(I)の化合物の製造方法を提供し、その方法は式(II)



(II)

の化合物の式(III)



(III).

の化合物との反応を含んでなる。

反応は好都合には、極端でない温度、例えば $0^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ 、好ましくは $80^{\circ}C \sim 110^{\circ}C$ にて適切な不活性溶媒、例えば芳香族炭化水素またはハロゲン化炭化水素の存在下、触媒酸の存在下で行われる。所望によりこの反応は、溶媒として酢酸中、強酸、例えば塩酸または硫酸の存在下で行ってもよい。

化合物(II)および(III)の製造は当業者に十分公知であり、式(II)を有する多くの化合物が市販されている(P. G. Gassmen; T. J. vanBergen, Oxindoles, A New General Method of Synthesis Journal of American Chemical Society, 96(17), 1974, 5508-5512) (Jutz, Adv. Org. Chem., 9, 225-342, 1975; Truce, Org. React., 9, 3

7-72, 1957)。

前記の他、式(1)のある化合物を、適当な置換基の化学的成分置換によって、別の式(1)の化合物へと変換してもよい。

本発明はまた、医療、特にヒト悪性腫瘍などのプロテインキナーゼ活性によって媒介される疾患の治療に用いられる、式(1)の化合物およびそれらの医薬上

許容される塩、プロドラッグ、生加水分解性エステル、アミド、炭水化物、アミン、ウレイドまたはカルバメート（以下、「有効化合物」と呼ぶ）を提供する。これらの化合物は、乳癌、結腸癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌および胃癌など、変異型 *ras* およびアップレギュレートされたチロシンキナーゼシグナリング経路によって引き起こされる疾患の治療に特に有用である。

本発明はまた、*abl*、ATK、*bcr-abl*、*Blk*、*Brk*、*Btk*、*ckil*、*cmet*、*csrc*、CDK1、CDK2、CDK4、CDK6、CSF1R、CSK、EGFR、*ErbB2*、*ErbB3*、*ErbB4*、ERK、*Fak*、*fes*、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、*Fgr*、FLK-4、*fit-1*、*Fps*、*Frk*、*Fyn*、*Hck*、IGF-1R、INS-R、*Jak*、KDR、*Lck*、*Lyn*、MEK、*cRaf1*、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、*ros*、*ties*、*tie2*、TRK、*Yes*、およびZap70からなる群から選択されるキナーゼによって媒介される疾病を治療する方法であって、薬理学上有効な量の前記に定義された有効化合物をそれを必要とする哺乳類に投与する工程を含んでなる方法を提供する。

本発明のさらなる態様は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼによって媒介される疾患を患うヒトまたは動物の身体の治療法であって、前記で定義された有効化合物の有効量をヒトまたは動物被験体に投与することを含んでなる方法を提供する。

本発明は特に、*cRaf1* キナーゼによって媒介される疾病を治療する方法であって、薬理学上有効な量の請求項1記載の化合物をそれを必要とする哺乳類に投与する工程を含んでなる方法を提供する。

本発明はまた、腫瘍の増殖を阻害する、器官移植の拒絶反応を防ぐ、慢性的創傷を治療する、または再狭窄、慢性関節リウマチ、血管形成、肝硬変、アテロ-

ム性動脈硬化症、腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、糸球体症、乾癬、真性糖尿病、炎症、および神経変性病からなる群から選択される病状を治療する方法であって、薬理学上有効な量の前記で定義された化合物をそれを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法を提供する。

本発明のもう1つの態様は、悪性腫瘍の治療用医薬の製造における、式(1)の有効化合物の使用を提案する。

本発明のもう1つの態様は、かかる腫瘍のより有効な治療のために、これまでに知られている抗癌治療薬と同時投与する、式(1)の有効化合物の使用を提案する。

式(1)の有効化合物は、タンパク質セリン／トレオニンキナーゼc-Raf 1 酵素の阻害によって以下に実証されるような抗癌活性を有する。このように、本発明の化合物は医薬、特に特定のヒト悪性腫瘍、例えば乳癌、卵巣癌、非小再細胞性肺癌、膵臓癌、胃癌および結腸癌で使用されることが確立されている。従って本発明は、動物、例えばヒトにおける感受性悪性腫瘍の治療方法であって、治療上有効な量の前記で定義された有効化合物を動物に投与することを含んでなる方法を提供する。

発明者らが本発明の一部として合成した化合物で、現在のところ好ましいものが、下記の表1A、1Bおよび1Cに挙げられている。化合物は1列目に示された数字によって識別され、以下残りの列で、一般構造(1)に対して変化するものが参照されている。対応するIUPAC命名法が各々、下記表2A、2Bおよび2Cに開示されている。各々の置換点での置換は総て互いに独立に合成できるので、表1A、1Bおよび1Cはまたマトリックスとしても読まれ、ここでは置換基のいずれの組合せも本発明の開示および請求の範囲内にある。

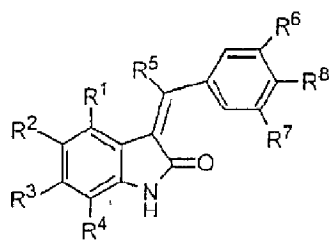















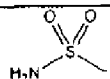
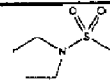
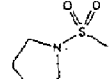
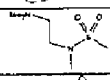
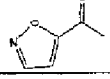
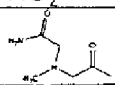
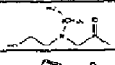
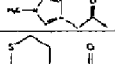

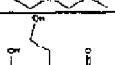
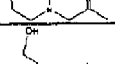

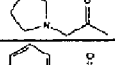
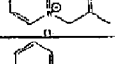
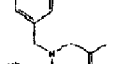

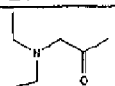
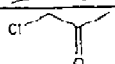
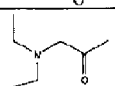


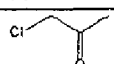
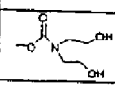

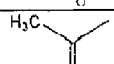
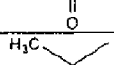

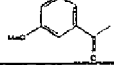
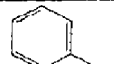

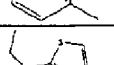
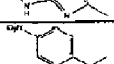
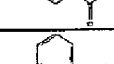
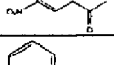
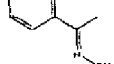
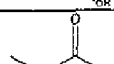
表1A

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
1	H	CN	H	H	H	Br	Br	OH
2	H		H	H	H	Br	Br	OH
3	H		H	H	H	Br	OEt	OH
4	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
5	H		H	H	H	Br	Br	OH
6	H		H	H	H	Br	Br	OH
7	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
8	H		H	H	H	Br	OEt	OH
9	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
10	H		H	H	H	Br	OEt	OH
11	H		H	H	H	Br	Br	OH
12	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
13	H		H	H	H	Br	Br	OH
14	H		H	H	H	Br	OEt	OH

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
15	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
16	H		H	H	H	Br	OEt	OH
17	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
18	H		H	H	H	Br	Br	OH
19	H		H	H	H	Br	Br	OH
20	H	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	Br	Br	OH
21	H		H	H	H	Br	Br	OH
22	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
23	H		H	H	H	Br	OEt	OH
24	H		H	H	H	Br	Br	OH
25	H		H	H	H	Br	Br	OH
26	H		H	H	H	Br	Br	OH
27	H	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	Cl	Cl	OH
28	H	H	H	H	H	Br	Br	OH
29	H		H	H	H	Br	Br	OH
30	H		H	H	H	Br	Br	OH
31	H		H	H	H	Br	Br	OH
32	H		H	H	H	Br	Br	OH

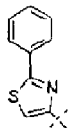
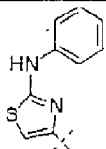
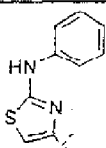
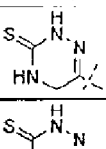
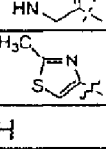
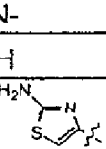
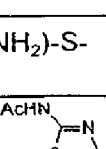
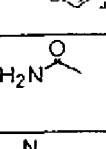
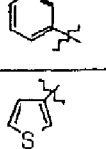


#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
33	H		H	H	H	Br	Br	OH
34	H		H	H	H	Br	Br	OH
35	H		H	H	H	Br	Br	OH
36	H		H	H	H	Br	Br	OH
37	H		H	H	H	Br	Br	OH
38	H	Cl	H	H	H	Br	Br	OH
39	H	Cl	H	H	H	Cl	Cl	OH
40	H	CF <sub>3</sub> O	H	H	H	Br	Br	OH
41	H	Br	H	H	H	Cl	Cl	OH
42	H	I	H	H	H	Br	OEt	OH
43	H	I	H	H	H	Br	OMe	OH
44	H	Br	H	H	H	I	I	OH
45	H	CF <sub>3</sub> O	H	H	H	I	I	OH
46	H	H	H	H	H	Br	OMe	OH
47	H	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OH
48	H	H	H	H	H	Cl	Cl	OH
49	H	H	H	H	H	Cl	OMe	OH
50	H	H	H	H	H	I	I	OH
51	H	Cl	H	H	H	Br	OMe	OH
52	H	Cl	H	H	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OH
53	H	Cl	H	H	H	OMe	NO <sub>2</sub>	OH
54	H	Cl	H	H	H	Cl	OMe	OH
55	H	Cl	H	H	H	I	I	OH
56	H	Br	H	H	H	Br	OEt	OH
57	H	Br	H	H	H	Br	OMe	OH
58	H	F	F	H	H	Br	OMe	OH
59	H	CF <sub>3</sub> O	H	H	H	Br	OEt	OH
60	H	CF <sub>3</sub> O	H	H	H	Cl	Cl	OH

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
61	H	CF <sub>3</sub> O	H	H	H	Br	OMe	OH
62	H	NO <sub>2</sub>	H	NO <sub>2</sub>	H	Br	Br	OH
63	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	Br	Br	OH
64	H	H	H	I	H	Br	Br	OH
65	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	Cl	Cl	OH
66	H	H	H	I	H	Br	Br	OH
67	H	H	H	Br	H	Cl	Cl	OH
68	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	Br	OEt	OH
69	H		H	H	H	Br	Br	OH
70	H		H	H	H	Br	Br	OH
71	H		H	H	H	Br	Br	OH
72	H		H	H	H	Br	Br	OH
73	H		H	H	H	Br	Br	OH
74	H		H	H	H	Br	Br	OH
75	H		H	H	H	Br	Br	OH
76	H		H	H	H	Br	Br	OH
77	H		H	H	H	Br	Br	OH
78	H		H	H	H	Br	Br	OH
79	H	I	H	H	H	Br	Br	OH
80	H	I	H	H	H	Br	Br	
81	H	Br	H	H	H	Br	Br	OH
82	H	Br	H	H	H	Cl	OMe	OH
83	H		H	H	H	Br	Br	OH
84	H		H	H	H	Br	Br	OH
85	H		H	H	H	Cl	Cl	OH

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
86	H		H	I	H	Br	Br	OH
87	H	I	H	H	H	Br	Br	
88	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
89	H		H	H	H	Br	Br	OH
90	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
91	H		H	H	H	Br	Br	OH
92	H		H	H	H	Br	Br	OH
93	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
94	H		H	H	H	Br	Br	OH
95	H		H	H	H	Br	Br	OH
96	H		H	H	H	Br	Br	OH
97	H		H	H	H	Br	Br	OH
98	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
99	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
100	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
101	H	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	OMe	OH
102	H	H	H	H	H	OMe	I	OH
103	H	Cl	H	H	H	Br	Br	OAc
104	H	I	H	H	H	OMe	NO <sub>2</sub>	OH
105	H	NO <sub>2</sub>	H	H	H	Cl	OH	OH



#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
106	H	Cl	H	H	H	Br	Br	
107	H		H	H	H	Br	Br	OH
108	H		H	H	H	Br	Br	OH
109	H	H	H	F	H	Br	Br	OH
110	H		H	H	H	Br	Br	OH
111	H		H	H	H	Br	OEt	OH
112	H	H		H	H	Br	Br	OH
113	H	H		H	H	Br	Br	OH
114	H		H	H	H	I	I	OH
115	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
116	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
117	H		H	H	H	Br	Br	
118	H	-N(Ac)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		H	H	Br	Br	OH
119	-CH=CH-CH=N-		H	H	H	Br	Br	OH
120	H	Et	H	H	H	Br	Br	OH
121	-S-CH=N-		H	H	H	Br	Br	OH
122	H	CF <sub>3</sub> CO	H	H	H	Br	Br	OH
123	H	H	Br	H	H	Br	Br	OH
124	H		H	H	H	Cl	Cl	OH

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
125	H		H	H	H	Br	Br	OH
126	H		H	H	H	Br	Br	OH
127	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
128	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
129	H		H	H	H	Br	Br	OH
130	H		H	H	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OH
131	H	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	OH
132	-N=N-N-		H	H	H	Br	Br	OH
133	H	H	Br	H	H	Cl	Cl	OH
134	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
135	-N=C(NH <sub>2</sub> )-S-		H	H	H	Br	Br	OH
136	H		H	H	H	Br	Br	OH
137	H		H	H	H	Br	Br	OH
138	H		H	H	H	Br	Br	OH
139	H		H	H	H	Br	Br	OH

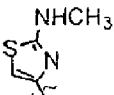
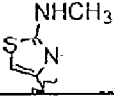
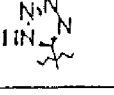
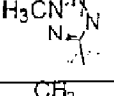
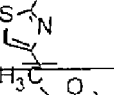
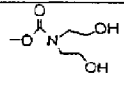
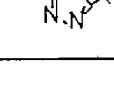
#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
140	H		H	H	H	Br	Br	OH
141	H		H	H	H	Cl	Cl	OH
142	H		H	H	H	Br	Br	OH
143	H		H	H	H	Br	Br	OH
144	H		H	H	H	Br	Br	
145	H		H	H	H	Br	Br	OH

表1B

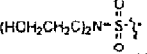
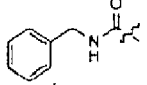
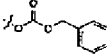
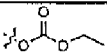
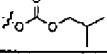
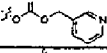
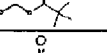

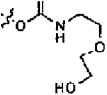
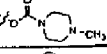
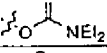
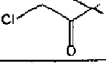
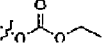
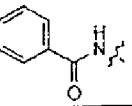
#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
157	H		H	H	H	Br	Br	OH
162	H		H	H	H	Br	Br	OH
163	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N	H	H	H	Br	Br	OH

表1C

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
146	H	Cl	H	H	H	Br	Br	
147	H	Cl	H	H	H	Br	Br	
148	H	Cl	H	H	H	Br	Br	
149	H	Cl	H	H	H	Br	Br	
150	H	Cl	H	H	H	Br	Br	
151	H	I	H	H	H	Br	Br	
152	H	I	H	H	H	Br	Br	
153	H	I	H	H	H	Br	Br	
154	H	I	H	H	H	Br	Br	
155	H		H	H	H	Br	Br	
156	H	CO <sub>2</sub> H	H	H	H	Br	Br	OH
158	H		H	H	H	Br	Br	OH

159	H		H	H	H	Br	Br	OH
160	H		H	H	H	Br	Br	OH
161	H		H	H	H	Br	Br	OH
164	H	-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	H	H	H	Br	Br	
165	-CH=CH-C(Me)=N-		H	H	H	Br	Br	OH
166	H	NH <sub>2</sub>	H	H	H	Br	Br	OH
167	H		H	H	H	Br	Br	
168	H		H	H	H	Br	Br	OH
169	H		H	H	H	Br	Br	OH
170	H		H	H	H	Br	Br	OH
171	H		H	H	H	Br	Br	OH
172	H		H	H	H	Br	Br	OH
173	H		H	H	H	Br	Br	OH
174	H	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -	H	H	H	Br	Br	OH
175	H		H	H	H	Br	Br	OH

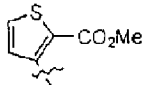
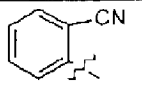
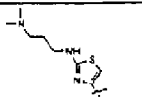
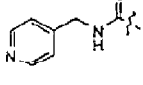
176	H	H	-CH=CH <sub>2</sub>	H	H	Br	Br	OH
177	H		H	H	H	Br	Br	OH
178	H		H	H	H	Br	Br	OH
179	H	H	CN	H	H	Br	Br	OH
180	H		H	H	H	Br	Br	OH
181	H		H	H	H	Br	Br	OH

表2 A

#	化学名
1	3- (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボニトリル
2	3- (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -5-(2-メチル-チアゾール-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
3	3- (3-ブロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -5-(2-メチル-チアゾール-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
4	3- (3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -5-(2-メチル-チアゾール-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
5	3- (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -5-(3-メチル-ブタノイル) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
6	5-ベンゾイル-3- (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
7	5-ベンゾイル-3- (3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
8	5-ベンゾイル-3- (3-ブロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
9	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(3-メチル-ブタノイル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
10	3-(3-ブロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(3-メチル-ブタノイル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
11	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピリジン-3-カルボニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
12	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピリジン-3-カルボニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
13	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピリジン-4-カルボニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
14	3-(3-ブロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピリジン-4-カルボニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
15	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピリジン-4-カルボニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン



表2A (続き)

#	化学名
16	3-(3-ブロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピリジン-3-カルボニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
17	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(オキサゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
18	3-(3,4-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(オキサゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
19	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-エチル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
20	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル
21	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(フラン-2-カルボニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
22	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(フラン-2-カルボニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
23	3-(3-ブロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(フラン-2-カルボニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
24	5-シクロプロパンカルボニル-3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
25	5-アミノメチル-3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
26	5-シクルペンタンカルボニル-3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-インドール-2-オン
27	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル
28	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
29	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(チオフェン-2-カルボニル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
30	5-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
31	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
32	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-プロピオニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
33	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸アミド

表2A (続き)

#	化学名
34	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸N,N-ジエチルアミド
35	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(ピロリジン-1-スルホニル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
36	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸(N-2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミド
37	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(イソオキサゾール-5-カルボニル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
38	5-クロロ-3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
39	5-クロロ-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
40	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
41	5-ブromo-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
42	3-(3-ブロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -5-ヨード-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
43	3-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンジリデン) -5-ヨード-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
44	5-ブロモ-3-(3, 5-ジヨード-4-ヒドロキシ-ベンジリデ ン)-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
45	3-(3, 5-ジヨード-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-トリ フルオロメトキシ-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
46	3-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンジリデン) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
47	3-(3, 5-ジニトロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3 -ジヒドロ-インドール-2-オン
48	3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3 -ジヒドロ-インドール-2-オン
49	3-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンジリデン) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
50	3-(3, 5-ジヨード-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3 -ジヒドロ-インドール-2-オン
51	3-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンジリデン) -5-クロロ-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン
52	5-クロロ-3-(3, 5-ジニトロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデ ン)-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
53	5-クロロ-3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
54	5-クロロ-3-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
55	5-クロロ-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
56	5-ブロモ-3-(3-ブロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
57	5-ブロモ-3-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
58	3-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリデン)-5,6-ジフルオロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
59	3-(3-ブロモ-5-エトキシ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
60	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
61	3-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンジリデン)-5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
62	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5,7-ジニトロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
63	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
64	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-7-ヨード-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
65	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
66	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-7-ヨード-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
67	7-ブromo-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
68	3-(3-ブromo-5-エトキシ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
69	2-(N-{3-[3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-2-オキソ-エチル}-N-メチル-アミノ)-アセトアミド
70	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-{2-[(N-2-ヒドロキシ-エチル)-N-(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-アセチル}-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
7 1	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(3-メチルイミダゾール-1-イル-アセチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
7 2	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-チオモルホリン-4-イル)-アセチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
7 3	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-モルホリン-4-イル)-アセチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
7 4	5-{2-[ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-アセチル}-3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
7 5	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-{2-[N-(2-ヒドロキシ-エチル)-N-メチル-アミノ]-アセチル}-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
7 6	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-(チアゾリジン-3-イル)-アセチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
7 7	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-(N-(2-ピリジニウム-アセチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オンクロリド

表2A (続き)

#	化学名
78	5-{2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシアセチル)-アミノ]-エチル}-3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
79	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-ヨード-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
80	2,2-ジメチル-プロピオン酸2,6-ジブromo-4-(5-ヨード-2-オキソ-1,3-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)-フェノキシメチルエステル
81	5-bromo-3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
82	5-bromo-3-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メトキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
83	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-ジエチルアミノ-アセチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
84	5-(2-クロロ-アセチル)-3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
85	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-ジエチルアミノ-アセチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン



表2A (続き)

#	化学名
86	5-(2-クロロアセチル)-3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-7-ヨード-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
87	N-[ビス-(2-ヒドロキシーエチル)]カルバミド酸2,6-ジブromo-4-(5-ヨード-2-オキソ-1,3-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル)フェニルエステル
88	5-(2-クロロアセチル)-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
89	5-アセチル-3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
90	5-アセチル-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
91	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(3-メトキシベンゾイル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
92	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
93	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
94	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(2-エチルアミノ)-4H-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
95	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(4-ニトロベンゾイル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
96	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(3-ニトロベンゾイル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
97	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-((ヒドロキシイミノ)-フェニル-メチル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
98	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-プロピオニル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
99	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸アミド
100	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(ピロリジン-1-スルホニル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
101	3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
102	3-(4-ヒドロキシ-3-ヨード-5-メトキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
103	2, 6-ジブロモ-4-[ (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン) メチル]フェニルアセテート
104	3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-ニトロベンジリデン)-5-ヨード-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
105	3-(3-クロロ-4, 5-ジヒドロキシベンジリデン)-5-ニトロ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
106	2, 6-ジブロモ-4-[ (5-クロロ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン) メチル]フェニルN, N-ジイソプロピルカルバメート
107	3-(3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(2-ジメチルアミノアセチル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
108	3-(3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-{2-[N-エチル-N-(2-ヒドロキシエチル)-アミノ]-アセチル}-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
109	3-(3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-7-フルオロ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン
110	3-(3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-アセチル]-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (塩酸塩)

表2A (続き)

#	化学名
111	3-(3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-エトキシ-ベンジリデン)-5-(2-ジメチルアミノ-アセチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
112	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-6-フェニル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
113	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-6-イソプロポキシ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
114	5-(2-クロロ-アセチル)-3-(3,5-ジヨード-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
115	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-スルホン酸ジエチルアミド
116	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(モルホリン-4-スルホニル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
117	N-ジエチル-2,6-ジブロモ-4-[(5-ピリジン-3-カルボニル)-2-オキソ-1,3-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]フェニルエステル
118	5-アセチル-3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-3,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピロロ[2,3-f]インドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
119	1-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-ピロロ[3,2-f]キノリン-2-オン
120	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-エチル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
121	8-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-6,8-ジヒドロ-1-チア-3,6-ジアザ-アズ-インデセン-7-オン
122	(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-トリフルオロメトキシ-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
123	6-ブロモ-3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
124	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-フェニル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
125	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-フェニル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
126	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-フェニルアミノ-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
127	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-フェニルアミノ-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
128	3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(3-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]-トリアジン-6-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
129	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(3-チオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,2,4]-トリアジン-6-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
130	3-(3,5-ジニトロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
131	3-(3,5-ジニトロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
132	8-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-6,8-ジヒドロ-3H-1,2,3,6-テトラアザ-アズ-インデセン-7-オン
133	6-ブromo-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン
134	5-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
135	2-アミノ-8-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-6,8-ジヒドロ-1-チア-3,6-ジアザ-アズ-インデセン-7-オン
136	5-(N-アセチル-2-アミノ-チアゾール-4-イル)-3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
137	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸アミド
138	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-ピリド-3-イル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
139	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-チオフェン-3-イル-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
140	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-メチルアミノ-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
141	3-(3,5-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-メチルアミノ-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
142	3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2A (続き)

#	化学名
143	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン
144	N[ビス(2-ヒドロキシエチル)]-カルバミド酸2,6-ジブロモ-4-[5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-インドール-3-イリデンメチル]-フェニルエステル
145	3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5-(5-(5-メチル-[1,3,4]-オキサジアゾール-2-イル)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2B

#	化学名
157	3-[(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)メチリデン]-N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-5-インドリンスルホンアミド
162	N-ベンジル-3-[(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)メチリデン]-2-オキソ-5-インドリンカルボキサミド
163	3-[(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル)メチリデン]-5-(ジメチルアミノ)-1,3-ジヒドロ-インドール-2-オン



表2C

#	化学名
146	ベンジル2,6-ジブロモ-4-([5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]フェニルカーボネート
147	2,6-ジブロモ-4-([5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]フェニルエチルカーボネート
148	2,6-ジブロモ-4-([5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]フェニルイソブチルカーボネート
149	2,6-ジブロモ-4-([5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]フェニル3-ピリジニルメチルカーボネート
150	2,6-ジブロモ-4-([5-クロロ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]フェノキシメチルビバレート
151	2,6-ジブロモ-4-([5-ヨード-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]フェニル4-モルフォリンカルボキシレート
152	2,6-ジブロモ-4-([5-ヨード-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]フェニルN-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]カルバメート

表2C (続き)

#	化学名
153	2, 6-ジブロモ-4- ([ (5-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン) メチル]フェニル4-メチルテトラヒドロ-1 (2H) -ピラジンカルボキシレート
154	2, 6-ジブロモ-4- ([ (5-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン) メチル]フェニルN, N-ジエチルカルバメート
155	2, 6-ジブロモ-4- ([ (5-グリコロイル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン) メチル]フェニルエチルカーボネート
156	3- (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸
158	N-3- [ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルベンズアミド
159	N-3- [ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イルベンズアミド
160	N-3- [ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル-2-ヒドロキシアセトアミド

表2C (続き)

#	化学名
161	3-[ (3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン) ] -2-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-5-インドリンカル ボキサミド
164	4-[5-(アミノスルホニル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ- 3H-インドール-3-イリデン]メチル-2, 6-ジブromoフェニ ルN, N-ジエチルカルバメート
165	1-[ (3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン) ] -7-メチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3, 2-f]キノリ ン-2-オン
166	2-アミノ-3-[ (3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン) ]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
167	4-[ (5-ベンゾイル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-イ ンドール-3-イリデン) メチル]-2, 6-ジブromoフェニルN, N-ジエチルカルバメート
168	3-[ (3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]- N-[2-(ジメチルアミノ) エチル]-2-オキソ-5-インドリン カルボキサミド
169	5-[ (3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル)-3-[ (3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]-1, 3-ジ ヒドロ-2H-インドール-2-オン
170	3-[ (3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]- 5-(3-チエニル)-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン

表2C (続き)

#	化学名
171	3-[ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]- 5-(2, 4-ジクロロフェニル)-1, 3-ジヒドロインドール -2-オン
172	3-[ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] N-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソ-5-インドリンカルボ キサミド
173	3-[ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]- 5-[2-(ジメチルアミノ)-1, 3-チアゾール-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
174	3-[ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]- 5-(メチルスルホニル)-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール- 2-オン
175	4-3-[ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデ ン]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル ベンゼンスルホンアミド
176	3-[ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]- 6-ビニル-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
177	メチル3-3-[ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メ チリデン]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5 -イル-2-チオフェンカルボキシレート

表2C (続き)

#	化学名
178	2, 3-[ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン] ン]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル ベンゾニトリル
179	3-[ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]- 2-オキソ-6-インドリンカルボニトリル
180	3-[ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]- 5-[2-[3-(ジメチルアミノ) プロピル]アミノ-1, 3-チアゾ ール-4-イル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン
181	3-[ (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシフェニル) メチリデン]- 2-オキソ-N-(4-ピリジニルメチル)-1, 2-ジヒドロ-3 H-インドール-5-カルボキサミド

「医薬上許容される塩」に包含される塩とは、遊離の塩基を好適な有機もしくは無機酸と反応させることによって、または酸を好適な有機もしくは無機塩基と反応させることによって一般に製造される本発明の化合物の無害の塩をいう。代表的な塩としては、以下の塩：酢酸塩、アルミニウム、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、二硫酸塩、二酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウム、エデト酸カルシウム、カムシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クロロプロカイン、コリン、クラブラン酸塩、クエン酸塩、ジベンジルエチレンジアミン、ジエタノールアミン、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストール酸塩、エシル酸塩、エチレンジアミン、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化

水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトール酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳

酸塩、リチウム、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マグネシウム、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、マレイン酸一カリウム、ムチン酸塩、ナブシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモン酸塩、(エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/二リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム、プロカイン、サリチル酸塩、ナトリウム、ステアリン酸塩、スバセト酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、スズ酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエタノールアミン、トリエチオジド、トリメチルアンモニウムおよびバレル酸塩が挙げられる。

医薬上許容されない塩は式(1)の化合物の製造に有用である可能性もあり、これらは本発明のさらなる態様をなす。本発明の範囲内にはまた、前記式(1)で表される化合物の個々の異性体ならびにそれらの完全または部分的平衡混合物のいずれもが含まれる。本発明はまた、1以上のキラル中心が逆転しているそれらの異性体との混合物として前記の式で表される化合物の個々の異性体も包含する。

以下に定義される用語については、請求の範囲または本明細書の他所で異なる定義が与えられていない限り、これらの定義が適用される。

本明細書において「脂肪族」とは、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、およびアルキニレンをいう。

本明細書において「低級」とは、1～6個の間の炭素を有する基をいう。

本明細書において「アルキル」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、特定の数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素をいい、多重度の置換が許容される。本明細書において「アルキ

ル」の例としては、限定されるものではないが、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、イソブチル、およびイソプロピルなどが挙げられる。また、本明細書において「アルキル」とは、一般に、下記に定義される「アルキレン」、「アルケニル」、「アルケニレン」、「アルキニル」および「アルキニレン」をいう。

本明細書において「アルキレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の2価の炭化水素基をいい、多重度の置換が許容される。本明細書における「アルキレン」の例としては、限定されるものではないが、メチレン、エチレンなどが挙げられる。

本明細書において「アルケニル」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、2～10個の炭素と少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する炭化水素基をいい、多重度の置換が許容される。

本明細書において「アルケニレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選

扱される置換基で置換されていてもよい、2～10個の炭素原子と1以上の炭素―炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖の2価の炭化水素基をいい、多重度の置換が許容される。本明細書における「アルケニレン」の例としては、限定されるものではないが、エテン―1, 2―ジイル、プロペン―1, 3―ジイル、メチレン―ジイルなどが挙げられる。

本明細書において「アルキニル」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、2～10個の炭素と少なくとも1つの炭素―炭素三重結合を有する炭化水素基をいい、多重度の置換が許容される。

本明細書において「アルキニレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選

択される置換基で置換されていてもよい、2～10個の炭素原子と1以上の炭素―炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖の2価の炭化水素基をいい、多重度の置換が許容される。本明細書における「アルキニレン」の例としては、限定されるものではないが、エチン―1, 2―ジイル、プロピン―1, 3―ジイルなどが挙げられる。

本明細書において「シクロアルキル」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよ



いカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、3～12個の炭素原子を有する1以上の不飽和度を有する脂環式炭化水素基をいい、多重度の置換が許容される。「シクロアルキル」の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルなどが挙げられる。また、本明細書において「アルキニレン」とは、一般に、以下に定義される「シクロアルキレン」、「シクロアルケニル」、および「シクロアルケニレン」をいう。

本明細書において「シクロアルキレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、3～12個の炭素原子を有する非芳香族脂環式2価炭化水素基をいい、多重度の置換が許容される。本明細書にお

ける「アルキニレン」の例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル-1, 1-ジイル、シクロプロピル-1, 2-ジイル、シクロブチル-1, 2-ジイル、シクロペンチル-1, 3-ジイル、シクロヘキシル-1, 4-ジイル、シクロヘプチル-1, 4-ジイル、またはシクロオクチル-1, 5-ジイルなどが挙げられる。

本明細書において「シクロアルケニル」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群か

ら選択される置換基で置換されていてもよい、3～12個の炭素原子および環系中に少なくとも1つの炭素－炭素二重結合を有する置換脂環式炭化水素基をいい、多重度の置換が許容される。本明細書における「シクロアルケニル」の例としては、限定されるものではないが、1－シクロペンテン－3－イル、1－シクロヘキセン－3－イル、1－シクロヘプテン－4－イルなどが挙げられる。

本明細書において「シクロアルケニレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、または低級ペルフルオロアルキルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、3～12個の炭素原子および環系中に少なくとも1つの炭素－炭素二重結合を有する置換脂環式2価炭化水素基をいい、多重度の置換が許容される。本明細書における「シクロアルケニル」の

例としては、限定されるものではないが、4, 5－シクロペンテン－1, 3－ジイル、3, 4－シクロヘキセン－1, 1－ジイルなどが挙げられる。

本明細書において「複素環式」または「複素環」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキシ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、または本明細書および請求の範囲を通じて確認されるその他のものからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、S、SO、SO<sub>2</sub>、O、もしくはNから選択される1以上のヘテロ原子置換を含有する1以上の不飽和度を有する3～12員の複素環をいい、多重度の置換が許容される。かかる環は所望により1以上の別の「複素」環またはシクロアルキル環と縮合していてもよい。本明細書における「複素環式」の例としては、限定されるものではないが、テトラヒドロフラン

、ピラン、1, 4-ジオキサン、1, 3-ジオキサン、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフエンなどが挙げられる。かかる環のさらに包括的な一覧は発明の概要に示されている。「複素環式」とはまた一般に、以下に定義される「ヘテロシクリレン」をいう。

本明細書において「ヘテロシクリレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、または本明細書および請求の範囲を通じて確認されるその他のものからなる群から選択される置換

基で置換されていてもよい、S、SO、SO<sub>2</sub>、O、もしくはNから選択される1以上のヘテロ原子を含有する1以上の不飽和度を有する3～12員の複素環ジラジカルをいい、多重度の置換が許容される。かかる環は所望により1以上のベンゼン環と、または1以上の別の「複素」環もしくはシクロアルキル環と縮合していてもよい。「ヘテロシクリレン」の例としては、限定されるものではないが、テトラヒドロフラン-2, 5-ジイル、モルホリン-2, 3-ジイル、ピラン-2, 4-ジイル、1, 4-ジオキサン-2, 3-ジイル、1, 3-ジオキサン-2, 4-ジイル、ピペリジン-2, 4-ジイル、ピペリジン-1, 4-ジイル、ピロリジン-1, 3-ジイル、モルホリン-2, 4-ジイルなどが挙げられる。かかる環のさらに包括的な一覧は発明の概要に示されている。

本明細書において「アリール」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、

低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、ベンゼン環または1以上の所望により置換されていてもよいベンゼン環と縮合した所望により置換されていてもよいベンゼン環系をいい、多重度の置換が許容される。アリールの例としては、限定されるものではないが、フェニル、2-ナフチル、1-ナフチル、ビフェニルなどが挙げられる。

本明細書において「アリーレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリール、もしくはアリールからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、ベンゼン環二ラジカルまたは1以上の所望により置換されていてもよいベンゼン環と縮合したベンゼン環系ジラジカルをいい、多重度の置換が許容される。「アリーレン」の例としては、限定されるものではないが、ベンゼン-1,4-ジイル、ナフタレン-1,8-ジイル、アントラセン-1,4-ジイルなどが挙げられる。

本明細書において「ヘテロアリール」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリール、もしくは本明細書および請求の範囲を通じて確認されるその他のものからなる群から選択される置換基で置

換されていてもよい、5～7員の芳香環、または1つ以上の窒素、酸素、もしくは硫黄ヘテロ原子を含有する多環複素環式芳香環（ここで、N-酸化物ならびに一酸化硫黄および二酸化硫黄はヘテロ芳香族置換が許容される）をいい、多重度の置換が許容される。多環の芳香環系においては、1以上の環が1以上のヘテロ原子を含んでもよい。本明細書における「ヘテロアリアル」の例としては、限定

されるものではないが、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ビリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、およびインダゾールなどがある。かかる環のさらに包括的な一覧は発明の概要に示されている。「ヘテロアリアル」とはまた一般に、以下に定義される「ヘテロアリーレン」をいう。

本明細書において「ヘテロアリーレン」とは、所望により低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級アルキルスルフェニル、低級アルキルスルホニル、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノ、カルボキシ、テトラゾイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいカルバモイル、所望によりアルキルで置換されていてもよいアミノスルホニル、アシル、アロイル、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘテロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロゲン、低級ペルフルオロアルキル、ヘテロアリアル、もしくはアリアルからなる群から選択される置換基で置換されていてもよい、5～7員の芳香環ジラジカル、または1以上の窒素、酸素、もしくは硫黄ヘテロ原子を含有する多環の複素環式芳香環ジラジカル（ここで、N-酸化物ならびに一酸化硫黄および二酸化硫黄はヘテロ芳香族置換が許容される）をいい、多重度の置換が許容される。多環の芳香環系ジラジカルにおいては、1以上の環が1以上のヘテロ原子を含んでもよい。本明細書における「ヘテロアリーレン」の例としては、フラン-2, 5-ジイル、チオフェン-2, 4-ジイル、1, 3, 4-オキサジアゾール-2, 5-ジイル、1, 3, 4-チアジアゾール-2, 5-ジイル、1, 3-チアゾール

ー2, 4-ジイル、1, 3-チアゾールー2, 5-ジイル、ピリジンー2, 4-ジイル、ピリジンー2, 3-ジイル、ピリジンー2, 5-ジイル、ピリミジンー

2, 4-ジイル、キノリンー2, 3-ジイルなどがある。

本明細書において「アルコキシ」とは、 $R_1O-$ 基（ここで、 $R_1$ はアルキル、アルケニルまたはアルキニルである）をいう。

本明細書において「アルキルスルファニル」とは、 $R_1S-$ 基（ここで、 $R_1$ はアルキル、アルケニルまたはアルキニルである）をいう。

本明細書において「アルケニルスルファニル」とは、 $R_1S-$ 基（ここで、 $R_1$ はアルケニルまたはアルキニルである）をいう。

本明細書において「アルキルスルフェニル」とは、 $R_1S(O)-$ 基（ここで、 $R_1$ はアルキル、アルケニルまたはアルキニルである）をいう。

本明細書において「アルキルスルホニル」とは、 $R_1SO_2-$ 基（ここで、 $R_1$ はアルキル、アルケニルまたはアルキニルである）をいう。

本明細書において「アシル」とは、 $R_1C(O)-$ 基（ここで、 $R_1$ はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロシクリルである）をいう。

本明細書において「アロイル」とは、 $R_1C(O)-$ 基（ここで、 $R_1$ はアリールである）をいう。

本明細書において「ヘテロアロイル」とは、 $R_1C(O)-$ 基（ここで、 $R_1$ はヘテロアリールである）をいう。

本明細書において「アルコキシカルボニル」とは、 $R_1OC(O)-$ 基（ここで、 $R_1$ はアルキルである）をいう。

本明細書において「カルバメート」または「カルバモイル」とは、 $R_1R_2NC(O)-$ 基（ここで、 $R_1$ および $R_2$ は水素、アルキル、アリール、複素環またはヘテロアリールである）をいう。

本明細書において「アルキルカルボニルオキシ」とは、 $R_1C(O)O-$ 基（ここで、 $R_1$ はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケ

ニル、または複素環である)をいう。

本明細書において「アロイルオキシ」とは、 $R_aC(O)O-$ 基(ここで、 $R_a$ はアリールである)をいう。

本明細書において「ヘテロアロイルオキシ」とは、 $R_aC(O)O-$ 基(ここで、 $R_a$ はヘテロアリールである)をいう。

本明細書において「所望により」とは、その後に記載される事象が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、その事象が起こっているかまたは起こっていない双方の状態が含まれる。

本明細書において「置換された」とは、いわゆる置換基での置換をいい、多重度の置換が許容される。

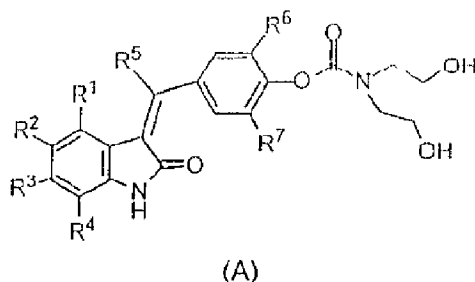
本明細書において「含有する」とは、例えば $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ などを含む、O、S、SO、 $SO_2$ 、N、もしくはN-アルキルのいずれか1以上を含む、前記で定義されたアルキル、アルケニル、アルキニルまたはシクロアルキル置換基に沿ったいずれかの位置での線上置換をいう。

本明細書において「溶媒和物」とは、溶質(本発明では式(1)の化合物)と溶媒とによって形成される可変の化学量論の複合体をいう。本発明のためのかかる溶媒は溶質の生物学的活性を妨げない。溶媒の例としては水、エタノール、または酢酸がある。

本明細書において「生加水分解性カルバメート」、「生加水分解性カルボネート」および「生加水分解性ウレイド」とは、a)親物質の生物学的活性を妨げないが、作用の持続、作用の開始などのようなin vivoにおけるその物質の有利な特性を与えるか、またはb)生物学的に不活性であるが、患者によってin vivoで生物学的に活性な物質に容易に変換するかのいずれかの薬剤物質(本発明においては一般式(1)の化合物)のそれぞれカルバメート、カルボネートまたはウレイドをい

う。この利点は、例えば、生加水分解性カルバメートは経口的に腸から吸収されて血漿中で(1)に変換されることである。このようなものの多くの例が当技術

分野で公知であり、例としては低級アルキルアミン、置換エチレンジアミン、アミノ酸、ヒドロキシアルキルアミン、複素環式およびヘテロ芳香族アミン、ポリエステルアミンなどのカルバメートが挙げられる。一般式(1)にあてはめられるかかる生加水分解性カルバメートの例は、以下の一般式(A)：



に示される。

生加水分解性カルバメートのその他の例としては、R<sup>5</sup>がOH部分であり、そのOHがカルバモイル複合体と結合して生加水分解性カルバメートとなり、ここでそのカルバモイル複合体がジエチルアミノカルボニル、N-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、4-モルホリノカルボニルおよび4-メチル-1-ピペラジニルカルボニルからなる群から選択されるものが含まれる。

本明細書において「生加水分解性エステル」とは、a) 親物質の生物学的活性を妨げないが、作用の持続、作用の開始などのようなin vivoにおけるその物質の有利な特性を与えるか、またはb) 生物学的に不活性であるが、患者によってin vivoで容易に生物学的に活性な物質に変換する薬剤物質(本明細書においては一般式(1)の化合物)のエステルをいう。この利点は、例えば、生加水分解性エステルが経口的に腸から吸収されて血漿中で(1)に変換されることである。

このようなものの多くの例が当技術分野で公知であり、例としては低級アルキルエステル、低級アシルオキシアルキルエステル、低級アルコキシアシルオキシアルキルエステル、アルコキシアシルオキシエステル、アルキルアシルアミノアルキルエステル、およびコリンエステルが挙げられる。



本明細書において「生加水分解性アミド」とは、a) 親物質の生物学的活性を妨げないが、作用の持続、作用の開始などのようなin vivoにおけるその物質の有利な特性を与えるか、またはb) 生物学的に不活性であるが、患者によってin vivoで容易に生物学的に活性な物質に変換する薬剤物質（本明細書においては一般式（I）の化合物）のアミドをいう。その利点は、例えば、生加水分解性アミドが経口的に腸から吸収されて血漿中で（I）に変換されることである。このようなものの多くの例が当技術分野で公知であり、例としては低級アルキルアミド、 $\alpha$ -アミノ酸アミド、アルコキシアシルアミド、およびアルキルアミノアルキルカルボニルアミドが挙げられる。

本明細書における「プロドラッグ」には、生加水分解性アミドおよび生加水分解性エステルおよび生加水分解性カルバメート、カルボネートおよびウレイドが含まれ、a) かかるプロドラッグにおける生加水分解性官能基が式（I）の化合物に包含される化合物、例えば $R^1$ であるカルボキシル基と $R^2$ であるアミンとによって形成されたラクタム、およびb) 所定の官能基で生物学的に酸化されまたは還元されて式（I）の薬剤物質を与える化合物もまた包含される。これらの官能基の例としては、限定されるものではないが、1, 4-ジヒドロピリジン、N-アルキルカルボニル-1, 4-ジヒドロピリジン、1, 4-シクロヘキサジェン、t-ブチルなどがある。

本明細書において「親和性試薬」とは、そのin vitroにおける生物学的活性に影響を及ぼさずに化合物が標的と、さらにかかる基を第3の成分と強く結合させることを可能にする、式（I）の化合物と結合した基をいい、a) おそらくは蛍光

による視覚化もしくはラジオグラフィーによる細胞内もしくはその他生物成分の局在化に関する標的の確認、またはb) タンパク質性であってもタンパク質性でなくとも、標的の未知の混合物から標的を容易に分離することができる。b) の親和性試薬の例としては、（I）と直接結合しているか、またはC、H、O、N、S、もしくはPのいずれかの組合せからなる群から選択される1～50個の原子のスペーサーと結合しているビオチンがある。a) の親和性試薬の例としては

、(I)と直接結合しているか、またはC、H、O、N、S、もしくはPのいずれかの組合せからなる群から選択される1～50個の原子のスペーサーと結合しているフルオレセインがある。

「薬理学上有効な量」は、研究者または臨床医により探し出された組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出す薬剤または治療薬の量を意味する。

「アルキル」もしくは「アリール」またはそれらの接頭辞の語根のいずれかが置換基の名称に現れているときはいつも(例えばアリールアルコキシアリールオキシ)、それらは「脂肪族」および「アリール」として先に示されたそれらの限定を含むものとして理解される。アルキルまたはシクロアルキル置換基は1以上の不飽和度を有するものと同等の置換基であると理解される。示された数の炭素原子(例えば、 $C_{1-10}$ )とは、それぞれ脂肪族もしくは環状脂肪族部分の炭素原子数またはより長い置換基の脂肪族部分をいう。

本明細書において「オキソ」とは、置換基 $=O$ をいう。

本明細書において「ハロゲン」または「ハロ」には、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素が含まれる。

本明細書において「メルカプト」とは、置換基 $-SH$ をいう。

本明細書において「カルボキシ」とは、置換基 $-COOH$ をいう。

本明細書において「シアノ」とは、置換基 $-CN$ をいう。

本明細書において「アミノスルホニル」とは、置換基 $-SO_2NH_2$ をいう。

本明細書において「カルバモイル」とは、置換基 $-C(O)NH_2$ をいう。

本明細書において「スルファニル」とは、置換基 $-S-$ をいう。

本明細書において「スルフェニル」とは、置換基 $-S(O)-$ をいう。

本明細書において「スルホニル」とは、置換基 $-S(O)_2-$ をいう。

## 製造

式(I)の化合物は、容易に入手できる出発材料、試薬および通常の合成方法を用いて、以下の反応スキーム(ここで総ての変数は前記定義に同じ)ならびに実施例またはその変法に従って容易に製造することができる。これらの反応にお

いてはまた、それ自体当業者に公知であり、さらに詳細には説明しない変法を利用することも可能である。

本発明の最も好ましい化合物は、これらの実施例で特に示されるもののいずれかまたは総てである。しかしながら、これらの化合物は本発明とみなされる類概念のみをなすものと解釈されるべきではなく、化合物またはそれらの部分の組合せのいずれもがそれ自体、類概念をなし得る。以下、実施例により本発明の化合物の製造をさらに詳しく説明する。当業者ならば、以下の製造方法の条件および工程の公知の変形や変更を用いてもこれらの化合物を製造できること容易に理解するであろう。特に断りのない限り、総ての温度は摂氏度である。

実施例で用いられる略語は次の通りである。

g	＝グラム
mg	＝ミリグラム
L	＝リットル
mL	＝ミリリットル
μL	＝マイクロリットル
M	＝モル
N	＝規定
mM	＝ミリモル
i. v.	＝静脈内
p. o.	＝経口
s. c.	＝皮下
Hz	＝ヘルツ
mol	＝モル
mmol	＝ミリモル
mb ar	＝ミリバール
ps i	＝ポンド／平方インチ
r t	＝室温
min	＝分

h r	≡時間
m p	≡融点
T L C	≡薄層クロマトグラフィー
R <sub>f</sub>	≡相対T L C移動度
MS	≡質量分析法
NMR	≡核磁気共鳴分光法
A P C I	≡大気圧化学イオン化法
E S I	≡エレクトロスプレーイオン化法
m/z	≡質量対電荷の比
H P L C	≡高圧液体クロマトグラフィー
t <sub>r</sub>	≡保持時間
P d/C	≡活性炭炭上のパラジウム
e t h e r	≡ジエチルエーテル
Me OH	≡メタノール
E t O A c	≡酢酸エチル
T E A	≡トリエチルアミン
D I E A	≡ジイソプロピルエチルアミン
T H F	≡テトラヒドロフラン
DMF	≡N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	≡ジメチルスルホキシド
DDQ	≡2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン
L A H	≡水素化アルミニウムリチウム
T F A	≡トリフルオロ酢酸
H C l	≡塩酸
L D A	≡リチウムジイソプロピルアミド
T H P	≡テトラヒドロピラニル
N M M	≡N-メチルモルホリン, 4-メチルモルホリン
H M P A	≡ヘキサメチルホスホン酸トリアミド

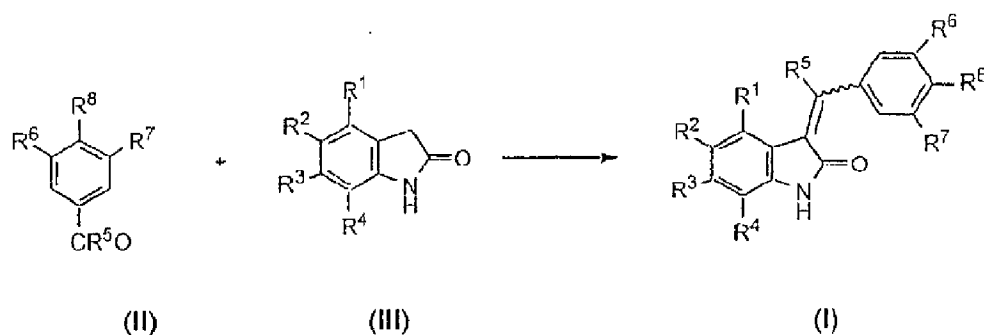
DMPU	＝1, 3－ジメチルプロピレン尿素
d	＝目
p p m	＝百万分の1部
k D	＝キロダルトン
L P S	＝リボポリ多糖類
PMA	＝ホルボールミリステートアセテート
S P A	＝シンチレーション近似アッセイ
E D T A	＝エチレンジアミン四酢酸
F B S	＝ウシ胎児血清
P B S	＝リン酸塩緩衝生理食塩水

以下の例のいくつかはE型異性体単独、Z型異性体単独およびE/Z異性体の混合物を表す。EおよびZ型異性体の決定は、x線結晶学、 $^1\text{H}$  NMRおよび $^{13}\text{C}$  NMRなどの分析法によって行うことができる。

#### 一般反応スキーム

本発明の化合物は、当技術分野で公知の方法によって製造してもよく、かかる方法は反応スキーム1で示される。

反応スキーム1



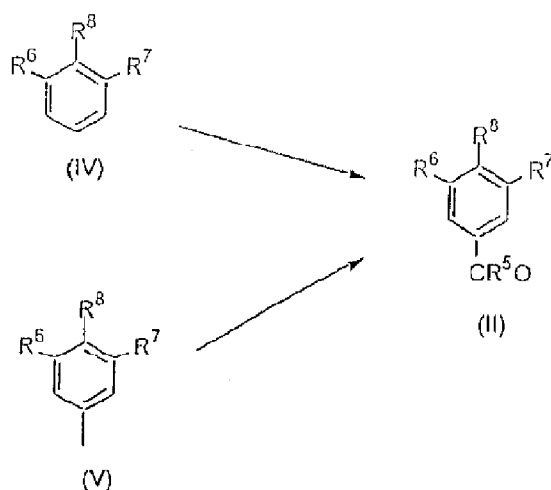
$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ は式(1)で定義された通りである。

IIおよびIIIのIへの変換は、アルドール縮合として公知の方法とそれに続く“Advanced Organic Chemistry,” Carey and Sundberg, 3rd edition, Plenum Press, 1990(主としてパートBの第2章に含まれている)に十分に記載されている脱離を

含む。この反応は、酸（例えば、濃HCl）を酢酸などの好適な溶媒と組み合わせて用いて行ってもよい。あるいは、トルエンなどの好適な溶媒中で触媒量のp-トルエンスルホン酸を用いるといった触媒酸条件を使用してもよい。

式(II)のベンズアルデヒドは市販されており、または公表された方法もしくは公表された方法の変法によって製造してもよい。反応スキーム2は、市販されていない置換ベンズアルデヒドを容易に合成する2つの経路を示している。

反応スキーム2

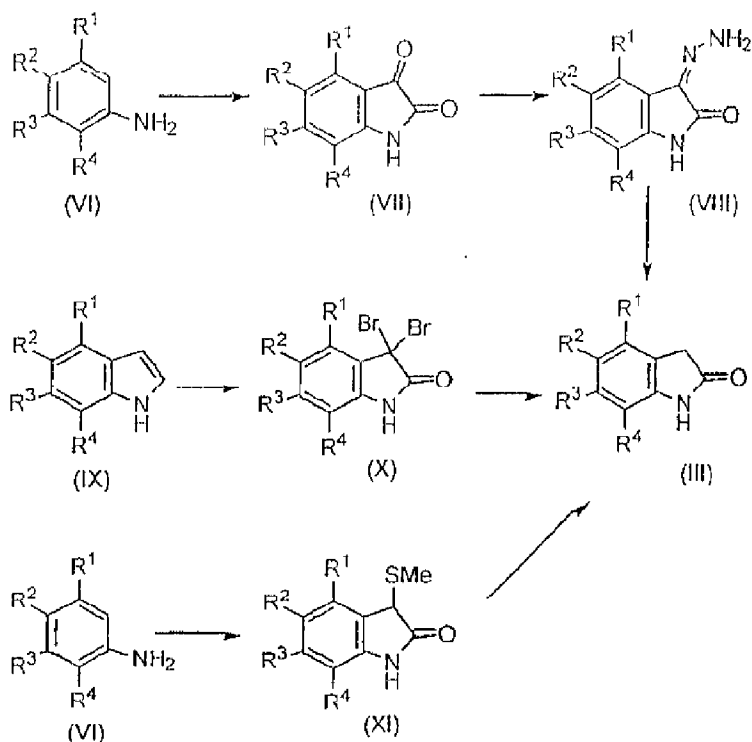


式(II)の置換化合物は、当業者により、種々の方法によって得られる。例えば、(IV)の(II)への変換は、90℃～130℃の温度で酢酸などの好適な溶媒中で(IV)をヘキサメチレンテトラミンで処理することによって行ってもよい。あるいは、(V)は、0℃～140℃の温度で少量の水を含むジオキサンなどの好適な溶媒中でDDQで処理することによって(II)に変換することができる。前記に加え、適当な置換基の化学的成分置換によって式(II)のある化合物を式(II)の別の化合物に変換することもできる。例えば、(II)においてR<sup>8</sup>がヒドロキシであるとき、THFなどの好適な溶媒中でクロロメチル-Rなどのアルキル化剤で、またはジクロロメタンなどの好適な溶媒中でクロロギ酸アルキルおよび塩化アルキルカルバモイルなどのアシル化剤で(II)を処理することによって、カルバメート、カルボネート、およびエーテルへの変換が行われる。

式(III)のオキシインドールは市販されており、または公表された方法もし

くは公表された方法の変法によって製造してもよい。反応スキーム3は、式 (II I) の化合物を合成するいくつかの経路を示している。

反応スキーム3



R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> は式 (I) で定義された通りである。

式 (VI) のアニリンは、サンドメイヤー・イソニトロソアセトアニリド・イサチン合成(T. Sandmeyer, *Helv. Chim. Acta* 2, 234 (1919))と呼ばれる公知の成分置換法を用いて式 (VII) のイサチンに変換することができ、そこでは (VI) をクロラル水和物およびヒドロキシルアミンと縮合し、次いで濃硫酸で環化して定量的な加水分解を行い、水で希釈すると式 (VII) の置換イサチンとなる。W o l f - K i s h n e r 還元と呼ばれる公知の成分置換法を用いて 2 0 ° C ~ 8 0

° C の温度でエタノールなどの好適な溶媒中、ヒドラジン水和物で処理して (VIII) を形成することにより、式 (VII) を式 (III) に変換することができる。0 ° C ~ 8 0 ° C の温度でエタノールなどの好適な溶媒中、ナトリウムエトキシドで処理

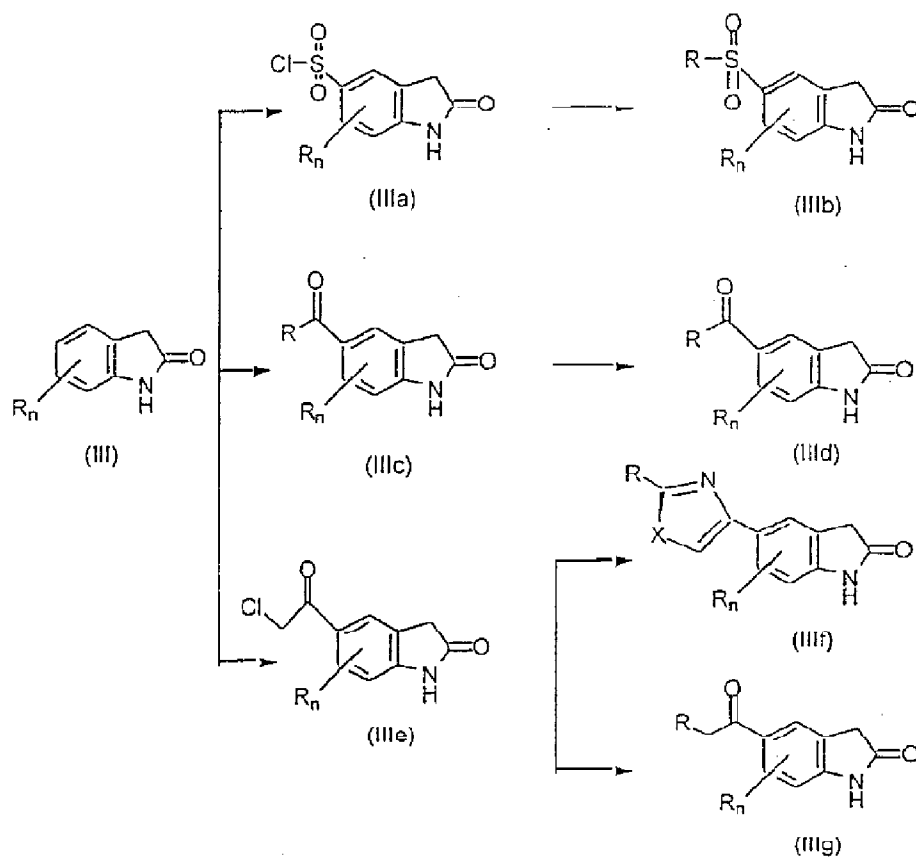
することによって式 (VII) を式 (III) に変換してもよい。

あるいは、公知の化学 (P. G. Cassman and T. J. van Bergen, *Journal of the American Chemical Society*, 1974, 96(17), pp 5508-5512) を用いて式 (VI) の置換アニリンを式 (III) の化合物に変換することができる。78°C～22°Cの温度で無水ジタクロメタンなどの好適な溶媒中、ジア塩素酸 *t*-ブチルで処理し、次いでメチルチオ酢酸エチルで処理し、次いでトリエチルアミンで処理することによって式 (VI) の置換アミンを式 (XI) の化合物に変換してもよい。エタノールなどの好適な溶媒中、(XI) をW-2 Raneyニッケルで処理することによって、またはTHFなどの好適な溶媒中、塩化アンモニウムの飽和溶液による処理に続いて活性化亜鉛で処理することによって、(XI) の (III) への変換を行ってもよい。

文献 (A. Marfat and M. Carta, *Tetrahedron letters*, 28(35)pp 4027-4030, 1987) 中に十分記載されている方法を用い、25°Cの温度で *t*-ブチルアルコールなどの好適な溶媒中、過臭素酸ピリジニウムで処理することによって式 (IX) のインドールを (X) に変換してもよい。30～50 p s i の水素で無水エタノールなどの好適な溶媒中において10% Pd/Cで処理することによって、またはTHFなどの好適な溶媒中において塩化アンモニウムの飽和溶液による処理に続いて活性化亜鉛で処理することによって、式 (X) の化合物を (III) に変換してもよい。

#### 反応スキーム4



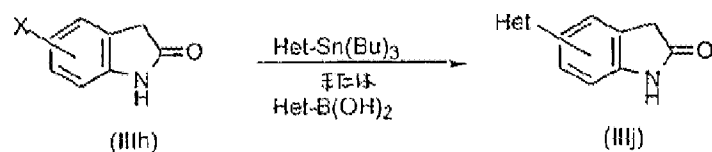


置換を合成の初期段階に組み込むことに加え、適当な置換基への化学的成分置換によって式 (III) のある化合物を式 (III) の別の化合物に変換することができる。例えば、反応スキーム 4 は式 (III) のオキシインドールを官能基化するためのいくつかのよく確立された化学置換法を示している。0℃～60℃の温度で (III) をクロルスルホン酸で処理することによって、オキシインドールをスルホン

酸誘導体 (III a) に変換してもよい。式 (III a) の化合物は、異なるセットのアミンで処理することによって、R が置換または非置換アミノである (III b) に変換してもよい。例として、(III a) を水酸化アンモニウムで処理して式 (III b) のスルホンアミド誘導体を得てもよい。0℃～45℃の温度でジクロロメタンまたは二硫化炭素などの好適な溶媒中、塩化アルミニウムの存在下で酸塩化物で処理することによって化合物 (III) を (III c) に変換してもよい。(III c) において R が OH であるものをスキーム 3 に従って合成する場合、カルボン

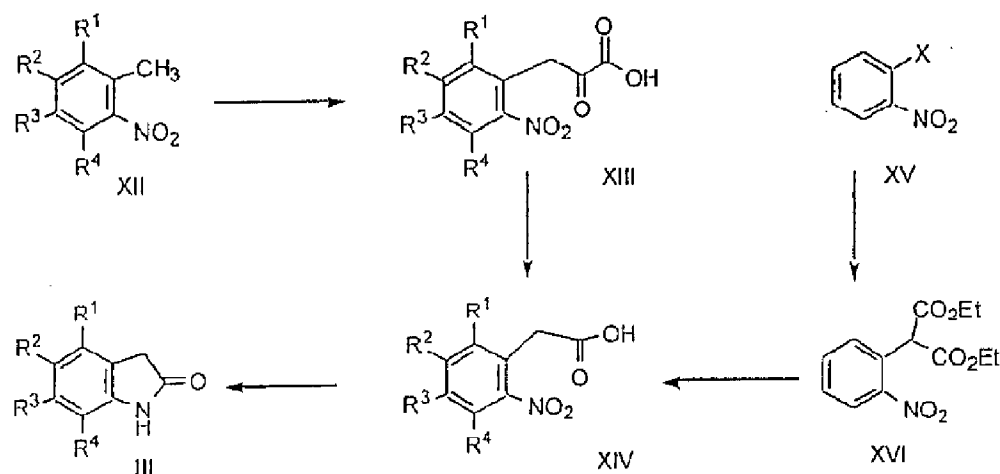
酸 (III c) のエステルおよび (III d) のアミドへの変換には、ペプチド化学において公知の方法が含まれ、例えばDMFなどの好適な溶媒中においてHOBtをジクロロヘキシルカルボジイミドなどの脱水剤と組み合わせて用いて反応を行ってもよい。0℃～45℃の温度でジクロロメタンまたは二硫化炭素などの好適な溶媒中、塩化アルミニウムの存在下で (III) を塩化クロロアセチルで処理することによって化合物 (III) を (III e) に変換してもよい。様々に置換されたアミド、チオアミド、尿素および置換アミノピリジンで (III e) を処理することによって、さらなる官能基化を達成して種々の複素環式基としてもよい。例えば、22℃～100℃の温度で酢酸などの好適な溶媒中、(III e) をチオアセトアミドで処理することによって化合物 (III e) を (III f) に変換してもよい。22℃～80℃の温度でTHFなどの好適な溶媒中、(III e) をアミンなどの異なる求核試薬で処理することによって、Rが例えばアルキルまたは環状アミンである式 (III g) の化合物を得てもよい。

反応スキーム5



式IIIのハロゲン化オキシインドールの式IIIの別の化合物への化学的成分置換は反応スキーム5に記載されている。例えば、アセトニトリルなどの好適な溶媒中、パラジウム触媒、例えばビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウムの存在下で、Xがブromoまたはヨードである式 (III h) の化合物を複素環トリブチルスズ、例えば3-ピリジルトリブチルスズで処理して (III j) を生成してもよい。あるいは、22℃～125℃の温度でトルエンなどの好適な溶媒中、塩基、例えばテトラキス-トリフェニルホスフィンパラジウムの存在下で、複素環または芳香族ホウ酸、例えばチオフェン-3-ホウ酸で処理することによって (III h) を (III j) に変換してもよい。

反応スキーム6



$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  は式 (I) で定義された通りである。

式 (III) の化合物はまた、反応スキーム 6 に記載されている方法を用いて合成してもよい。エタノールなどの好適な溶媒中、シュウ酸ジエチルおよびナトリウムエトキシドで処理することによって、置換 2-ニトロトルエン (XII) を式 (XIII) の化合物に変換してもよい。この反応の生成物を直接水で処理して (XI II)

を形成し、 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$  の温度で水中、過酸化水素溶液および水酸化ナトリウムで処理することによって、これを式 (XIV) の化合物に変換することができる。硫酸およびエタノールなどの好適な溶媒中 (XIV) を亜鉛で処理することによって、式 (III) の化合物を得ることができる。あるいは、式 XIV の化合物は、X がハロゲンである式 XV の化合物から合成してもよい。 $0^{\circ}\text{C} \sim 78^{\circ}\text{C}$  の温度でエタノールなどの好適な溶媒中、化合物 XV をマロン酸ジエチルおよびナトリウムエトキシドを含有する溶液で処理して、式 XVI の化合物を得てもよい。XVI を水性水酸化ナトリウムで処理し、次いで XVI を塩酸水溶液で処理するといった標準的な条件を用いて、この式 XVI の化合物を加水分解および脱炭酸して XIV を得てもよい。

#### 医薬処方および投与量

本発明の化合物は、錠剤、カプセル剤 (各々経時放出处方および徐放性処方を含む)、丸薬、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤および乳剤などの経口 (口内および舌下を含む) 投与形で投与することができる。

同様にそれらはまた、鼻、目、耳、直腸、局所、静脈内(ボラスおよび点滴の双方)、腹膜内、関節内、皮下または筋肉内の吸入または通気の形で投与してもよく、総て医薬分野で当業者に十分公知な形態を用いる。

本発明の化合物を用いる用量計画は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および病状；治療される症状の重篤度；投与経路；患者の腎機能および肝機能；ならびに用いられる特定の化合物またはその塩をはじめとする種々の因子に従って選択される。当業の医師または獣医ならば、症状の進行を防ぐ、対抗する、また抑えるのに必要な薬剤の有効量を容易に決定し、処方することができる。

本発明の化合物または塩の治療上有効な量は、例えば動物または患者の年齢および体重、治療を必要とする正確な症状およびその重篤度、製剤の性質、ならびに投与経路をはじめとするいくつかの因子に依存し、最終的には主治医または獣医の判断である。

示された作用のために使用される場合、本発明の経口用量は、1日当たり約0.1～300mg/体重kgの間の範囲、特に1日当たり1～100mg/体重kgの範囲である。経口投与単位は一般に、1～約250mg、さらに好ましくは約25～250mgの範囲で投与される。70kgの哺乳類に対する1日用量は一般に、式1の化合物約10mg～5グラムの範囲である。本発明の塩の有効量は、有効量の化合物自体の割合として決定してもよい。

局所適用は同様に、通常の医学的考慮により1日当たり1回以上であってもよい。有利には、本発明の化合物は単回の1日用量で投与してもよいし、または1日の全1日用量を1日に2、3または4回の用量に分けて投与してもよい。さらに、好適な鼻腔内ビヒクルの局所使用によって、または当業者に十分公知の経皮パッチの形を用いて経皮経路によって、本発明の好ましい化合物を鼻腔内形態で投与することができる。経皮送達系の形で投与するために、用量の投与はもちろん用量計画を通して間欠的ではなく連続的となる。

本発明の方法において、本明細書で詳細に記載された化合物は有効成分を形成することができ、典型的には、意図された投与形、すなわち経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ剤などに関して適切に選択され、通常の薬理学実験

と一致する好適な医薬希釈剤、賦形剤または担体（本明細書ではひとまとめにして「担体」物質と呼ばれる）と混合して局所投与される。

例えば、錠剤またはカプセル剤の形での経口投与には、有効薬剤成分をエタノール、グリセリン、水などの無毒で経口用の、医薬上許容される不活性担体と組み合わせることができる。散剤は、化合物を細砕して好適な微細サイズにし、同様に細砕した例えばデンプンまたはマンニトールなどの食用炭水化物などの医薬担体と混合することによって製造する。また、香味剤、防腐剤、分散剤および着色剤が存在してもよい。

カプセル剤は、前記のように粉末混合物を製造し、作製済みのゼラチンシースに充填することにより作製する。コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固体のポリエチレングリコールなどの滑沢剤(*glidants and lubricants*)は、充填操作の前に粉末混合物に加えることができる。寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤もまた、カプセルを摂取するときの薬剤の有効性を改良するために加えることができる。

さらに、所望または必要であれば好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤もまた混合物中に配合することができる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはβ-ラクトースなどの天然の糖類、トウモロコシ甘味剤、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。これらの投与形に用いられる滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、限定されるものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。錠剤は、例えば、粉末混合物を製造し、顆粒状にするかまたはスラグ状にし、滑沢剤および崩壊剤を加え、打錠することによって処方する。粉末混合物は、前記の希釈剤または基剤とともに、また所望によりカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、またはポリビニルピロ

リドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶液抑制剤、第4級塩などの再収着促進剤および／またはベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムなどの吸収剤とともに適宜細砕した化合物を混合することによって製造する。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アカディア・ムチラージ(acadia mucilage) またはセルロースもしくはポリマー物質の溶液などの結合剤で湿らし、ふるいから押し

出すことによって顆粒状にすることができる。顆粒状にするための別法としては、粉末混合物を錠剤機に通し、得られた形成の不完全なスラグを砕いて顆粒にすることができる。この顆粒をステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加によってなめらかにして、錠剤成型型に付着するのを防ぐことができる。次いでなめらかになったこの混合物を打錠する。本発明の化合物はまた、流動性の不活性担体と組み合わせて、顆粒化またはスラグ化工程を経ることなく直接打錠することもできる。セラックのシーリングコートからなる透明または不透明の保護被覆、糖またはポリマー物質の被覆およびワックスのつや出し被覆を施すことができる。異なる単位用量を区別するために染料をこれらの被覆に加えることができる。

水剤、シロップ剤およびエリキシル剤などの経口用液は、一定量が所定量の化合物を含むよう単位投与形として製造することができる。シロップ剤は、化合物を適宜矯味した水溶液に溶かすことによって製造することができ、また、エリキシル剤は無毒のアルコール系ビヒクルを使用することにより製造される。懸濁剤は、化合物を無毒のビヒクルに溶かすことによって処方できる。エトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、防腐剤、ペパーミント油またはサッカリンなどの香味添加剤などを加えることもできる。

適当であれば、経口投与用の単位投与製剤をマイクロカプセル化することができる。この製剤は、例えばポリマー、ワックスなどで個々の物質を被覆し、またはそれに包埋することによって、放出を延長したり、持続させたりするように製造することもできる。

本発明の化合物はまた、小型の単層ビヒクル、大型の単層ビヒクル、多層ビヒクルなどのリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアシルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。

本発明の化合物はまた、化合物分子が結合している個々の担体としてモノクローナル抗体を使用することによって送達してもよい。本発明の化合物はまた、ターゲッティング可能な薬剤担体としての可溶性ポリマーと結合させてもよい。かかるポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ビラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換したポリエチレンオキシドポリリジンが挙げられる。さらに、本発明の化合物は、薬剤の徐放性を達成するのに有用なある種の生分解性ポリマー、例えばポリ乳酸、ポリε-カプロラク톤、ポリヒドロキシブチル酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロック共重合体と結合させてもよい。

本発明には、医薬上許容される担体と組み合わせて式(I)の化合物を0.1～99.5%、さらに特には0.5～90%含有する医薬組成物が含まれる。

非経口投与は、皮下、筋肉内または静脈内注射を意図した滅菌溶液および懸濁液などの液体単位投与形を利用することによって達成することができる。これらは、水性の油性媒質などの注射に適した無毒の液体ビヒクル中に測定量の化合物を懸濁または溶解し、その懸濁液または溶液を滅菌することによって製造する。

あるいは、測定量の化合物をバイアルに入れ、バイアルおよびその内容物を滅菌、密封する。投与前に混合するために、添付のバイアルまたはビヒクルを提供することができる。注射液を等張にするために無毒の塩および塩溶液を加えることができる。また、安定剤、防腐剤および乳化剤を加えることもできる。

直腸投与は、化合物を例えば矯味水溶液としてのポリエチレングリコール、ココアバター、高級エステルなどの低融点の水溶性または不溶性固体と混合した坐剤を利用して達成でき、また、エリキシル剤は、パルミチン酸ミリスチルまたは

その混合物によって製造する。

本発明の局所処方、例えば軟膏、クリーム剤、ローション剤、眼用軟膏、眼または耳用点滴薬、含浸包帯およびエアゾルとして提供してもよく、軟膏およびクリーム剤に防腐剤、薬剤の浸透を助ける溶媒および皮膚軟化剤などの適当な通常の添加剤を含んでもよい。これらの処方、クリームまたは軟膏ベースおよびローション用エタノールまたはオレイルアルコールなどの適合する通常の担体も含んでよい。かかる担体は、その処方の約1%～約98%として存在してもよい。より通常には、それらはその処方の約80%までを占める。

吸入による投与については、本発明の化合物は、好適な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、テトラフルオロエタン、ヘプタフルオロプロパン、二酸化炭素またはその他の好適なガスを使用して加圧バックまたはネブライザーからエアゾルスプレーを提供する形で便宜に送達される。加圧エアゾルの場合、計量した量を送達するためのバルブを設けることによって用量単位を決定してもよい。吸入器または通気器に用いられる例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジを、本発明の化合物とラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤との粉末混合物を含有するように処方してもよい。

好ましい医薬組成物は、錠剤および水剤などの経口投与ならびに局所処方に適した形のものである。

#### 合成例

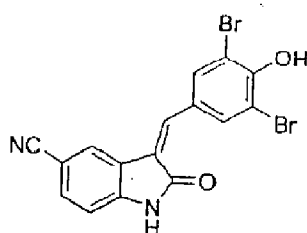
発明者らは、以下、本発明の化合物を得るために用いた技術を例示する、選択番号の合成例を示す。当業者ならば前記の合成スキームを参照してこれらの方法に従うことが可能であろうし、また、前記に開示された置換体のいずれを得るためであっても過度の実験を行うことなくそれらを変更することができよう。下記の実施例は本発明の具体例を例示するものであり、いかなるようにも本発明の範

囲を限定するものではない。試薬は市販されているか、または文献の方法に従って製造される。実施例番号は前記の表で挙げた化合物を指す。<sup>1</sup> NMRスペクトルは、VARIAN Unity Plus NMR分光光度計を用い、300または400 MHzに



て得た。質量スペクトルは、大気圧化学イオン化法（A P C I）またはエレクトロスプレーイオン化法（E S I）のいずれかを用いるMicromass Ltd. Altrincham製のMicromass Platform II質量分光計により得た。単離できないか、または十分な同定を行い、反応の進行を続けるにはあまりに不安定ないくつかの中間体の純度を確認するためには分析的薄層クロマトグラフィー（T L C）を行った。特に断りのない限り、これはシリカゲル（M e r c kシリカゲル60 F 254）を用いて行った。特に断りのない限り、いくつかの化合物の精製のためのカラムクロマトグラフィーには、M e r c kシリカゲル60（230-400メッシュ）および記載の溶媒系を加圧下で使用した。

実施例1：3-（3，5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリジン）-2-オキソ-2，3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボニトリル



実施例1a：5-シアノ-3-メチルチオオキシインドール

無水ジクロロメタン（100 mL）中の4-シアノアニリン（5.0 g，42 mmol）溶液を、窒素下で約-78℃まで冷却した。この攪拌溶液に無水ジクロロメタン（10 mL）中の次亜塩素酸t-ブチル（4.6 g，42 mmol）溶液を5分間にわたって加え、得られた溶液を10分間攪拌した。次いで、無水

ジクロロメタン（10 mL）中のチオ酢酸エチルメチル（5.45 mL，5.69 g，42 mmol）を滴下し、この混合物を1時間攪拌した。トリエチルアミン（5.9 mL，4.28 g，42 mmol）を滴下し、この溶液を1時間にわたり室温にまで暖めた。この反応溶液を水（3×20 mL）およびブライン（1×20 mL）で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させてオレンジ色の油状物質を得た。この油状物質をジエチルエーテル（100 mL）に溶かし、2 N塩酸水溶液（5 mL）を加えて混合物を室温にて18時間激しく攪

拌した。得られた固体を濾過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄して、真空下で乾燥させ、白色固体として5-シアノ-3-メチルチオオキシインドール(6.4 g, 76%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.04 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.99 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 4.28 (s, 1H), 2.04 (s, 3H). MS (-ve ES) 203 (100), (M-H).

#### 実施例 1b ; 5-シアノオキシインドール

THF (100 mL) 中の5-シアノ-3-メチルチオオキシインドール(6.0 g, 29 mmol)溶液を室温にて攪拌し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL) 飽和水性溶液を加え、次いで活性化亜鉛(25 g, 0.38 mol)を加えた。得られた混合物を18時間攪拌した。この混合物を珪藻土パッドを通して濾過し、そのパッドをTHF (20 mL) で洗浄した。有機相を分離し、無水 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、溶媒を蒸発させて黄褐色固体を得た。この固体をジエチルエーテルでトリチュレートして、白色固体として5-シアノオキシインドール(4.1 g, 88%)を得た。

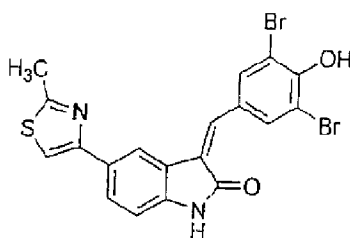
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.63 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.62 (s, 1H), 6.93 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 3.55 (s, 2H). MS (-ve ES) 157 (100), (M-H).

#### 実施例 1 ; 3-(3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリジン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボニトリル

5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン塩酸塩の代わりに5-シアノ-オキシインドールを使用することを除き、実施例2と同様の方法で標題の化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.17 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 6.96 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz). MS (AP-ve) 419 (20) (M-H).

実施例2：3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリジン)-5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン



実施例2a：5-(2-クロロアセチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

室温にて窒素下で、下記の試薬を記載の順に合した：塩化アルミニウム(17 g, 0.130 mol)、二硫化炭素(40 mL)、塩化クロロアセチル(3.0 g, 0.027 mol) およびオキシインドール(2.73 g, 0.021 mol)。この反応混合物を加熱還流し、この温度にて3時間、攪拌を続けた。この反応物を室温にまで冷却し、液体を注意深くデカントして除去した。窒素下で残渣に氷冷水を滴下した(ゆっくりと注意深く)。合計で50 mLを加えた時、水の添加をやめ、反応物を室温にて1時間攪拌した。濾過により黄褐色固体を回収し、水で3回洗浄して、72℃にて真空下で乾燥させ、淡黄褐色固体を得た(3.4 g, 収率79%)。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.62 (s, 2H); 5.15 (s, 2H); 6.

96 (d, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.91 (d, 2H); 10.84 (bs, 1H). APCI-MS  $m/z$  208 (M-H).

実施例2b：5-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン塩酸塩

酢酸(3 mL)中の5-(2-クロロアセチル)-1,3-ジヒドロインドール-2-オンのスラリー(250 mg, 1.2 mmol)にチオアセトアミド(90 mg, 1.2 mmol)を加えた。反応温度を80℃まで上げ、この温度にて16時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、得られた沈殿を濾過により回収した。この固体をEtOAc(2×20 mL)およびエーテル(2

× 20 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させてクリーム色の固体 (300 mg, 収率 94%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.74 (s, 3H); 3.58 (s, 2H); 6.87 (d, 1H)

; 7.79 (m, 3H); 10.57 (s, 1H). APCI-MS (-ve)  $m/z$  229 (M-H), APCI-MS (+ve)  $m/z$  23

1 (M+H).  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS HCl}$  の分析学的理論値: C, 54.02; H, 4.16; N, 10.50; S, 12.0

2. 実測値: C, 53.73; H, 4.16; N, 10.17; S, 11.63.

実施例 2 ; 3 - ( 3 , 5 - ジブロモ - 4 - ヒドロキシ - ベンジリジン ) - 5 - ( 2 -  
メチル - チアゾール - 4 - イル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン  
 5 - ( 2 - メチル - チアゾール - 4 - イル ) - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール  
 2 - オン塩酸塩 ( 0 . 030 g , 0 . 13 mmol ) と 3 , 5 - ジブロモ - 4  
 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド ( 0 . 037 g , 0 . 13 mmol ) を含し、  
 酢酸中 ( 1 . 0 mL ) でスラリーとした。濃塩酸 ( 0 . 25 mL ) をこの反応混  
 合物に加え、固体を溶かした。反応物を 4 時間攪拌した後に、濾過により黄色沈  
 殿を回収した。この固体を EtOAc ( 2 × 20 mL ) 、およびエーテル ( 2 × 2  
 0 mL ) で洗浄し、真空下で乾燥させて明黄色の固体 ( 0 . 045 mg , 収率 6  
 4 % ) を得た。

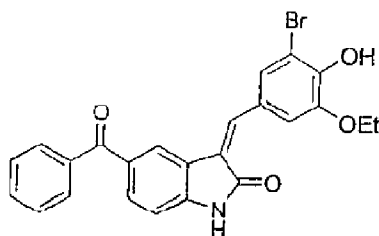
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.80 (s, 3H); 6.89 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.8

2 (d, 1H); 7.86 (s, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.87 (s, 2H); 10.82 (s, 1H). エレクトロスプレ

- MS  $m/z$  (-ve) 491.  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}_2\text{S HCl}$  の分析学的理論値: C, 43.17; H, 2.48;

N, 5.30. 実測値: C, 42.82; H, 2.66; N, 5.14.

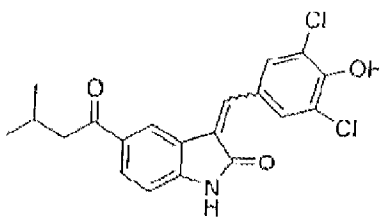
実施例 8 ; 5 - ベンゾイル - 3 - ( 3 - ブロモ - 5 - エトキシ - 4 - ヒドロキシ  
- ベンジリデン ) - 1 , 3 - ジヒドロ - インドール - 2 - オン



5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンの代わりに5-ベンゾイルオキシインドールを、3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに3-bromo-5-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを使用することを除き、実施例2と同様の方法で標題の化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.38 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 4.14 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.50-7.68 (m, 4H), 7.69-7.72 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.34 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 10.15 (s, 1H), 11.02 (s, 1H); APCI-MS:  $m/z$  464 ( $m\text{-H}$ ) $^-$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{Br}$ の分析学的理論値: C, 62.08; H, 3.91; N, 3.02; Br, 17.21. 実測値: C, 61.98; H, 3.88; N, 3.08; Br, 17.28.

実施例9 ; 3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-(3-メチルブタノイル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン



実施例9 a ; 5-(3-メチルブタノイル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

室温にて窒素下で3塩化アルミニウム (10.7 g, 7.5 mmol) を丸底フラスコに入れた。ジメチルホルムアミド (1.7 mL) を滴下すると、発熱反応が起こった。この反応は、オキシインドール (1 g, 7.5 mmol) を、次いで塩化3-メチルブタノイル (0.96 g, 8 mmol) を加えるまで15分間進行させた。この反応物を70℃にて60分間加熱した。この反応物

を、濃塩酸（10 mL）を加えた碎氷（100 g）上に注いだ。水性層をEtOAc（100 mL）で抽出した。有機層をNaCl飽和（水）溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させた。真空下で揮発性物質を除去し、所望の化合物（1.38 g, 85%）を得た。

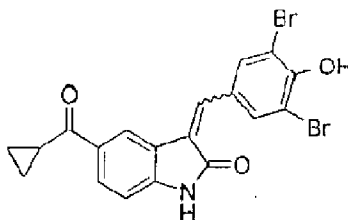
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.71 (s, 1H); 7.82 (d, J = 8, 1H); 7.77 (s, 1H); 6.86 (d, J = 8, 1H); 3.51 (s, 2H); 2.76 (d, J = 7, 2H); 2.13-2.05 (m, 1H); 0.88 (d, J = 7, 6H) ESI-MS: m/z 216 (m-H)<sup>-</sup>.

実施例9：3-（3，5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン）-5-（3-メチル-ブタノイル）-1，3-ジヒドロインドール-2-オン

5-（2-メチル-チアゾール-4-イル）-1，3-ジヒドロインドール-2-オンの代わりに5-（3-メチル-ブタノイル）-1，3-ジヒドロインドール-2-オンを、および3，5-ブロモ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドの代わりに3，5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドを使用することを除き、実施例2と同様の方法で標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.05 (s, 1H); 10.99 (s, 1H); 8.63 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.85 (d, J = 8.2, 1H); 7.77 (s, 1H); 6.89 (d, J = 8.2, 1H); 2.84 (d, J = 6.8, 2H); 2.21-2.08 (m, 1H); 0.92 (d, J = 6.8, 6H). ESI-MS: m/z 388 (m-H)<sup>-</sup>.

実施例24：5-シクロプロパンカルボニル-3-（3，5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン）-1，3-ジヒドロインドール-2-オン



実施例24a：5-シクロプロパンカルボニル-1，3-ジヒドロインドール-2-オン

塩化3-メチルブタノイルの代わりに塩化シクロプロパンカルボニルを使用することを除き、実施例9aと同様の方法でこの化合物を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (D

MSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (s, 1H); 7.93 (d, J = 8.2, 1H); 7.85 (s, 1H); 6.88 (d, J = 8.2, 1H);

3.53 (s, 2H); 2.79 (t, J = 6.2, 1H); 0.94 (d, J = 6.2, 4H)

ESI-MS: m/z 200 (m-H)<sup>-</sup>.

実施例24; 5-シクロプロパンカルボニル-3- (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン

6-シアノ-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オンの代わりに5-シクロプロパンカルボニル-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オンを使用することを除き、実施例179と同様の方法でこの化合物を合成した。

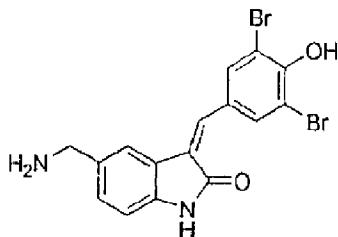
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-

d<sub>6</sub>): δ 11.11 (s, 1H); 10.80 (bs, 1H); 8.86 (s, 2H); 8.46 (s, 1H); 8.02-7.98 (m, 2H); 6.

98 (d, J = 8.1, 1H); 3.0-2.9 (m, 1H); 1.05 (d, J = 6, 4H);

ESI-MS: m/z 462 (m-H)<sup>-</sup>.

実施例25; 5-アミノメチル-3- (3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン



実施例25a; 5-アミノメチルオキシインドール

室温にて、氷酢酸 (50 mL) 中、5-シアノオキシインドール (1.0 g, 6.3 mmol) と10パラジウムカーボン (0.05 g) のスラリーを、40 psiの圧力で24時間、水素化した。珪藻土のパッドを通す濾過により触媒

を除去し、濾液から溶媒を蒸発させて、橙色の油状物質の5-アミノメチルオキシインドールを酢酸塩として得た(1.16 g)。

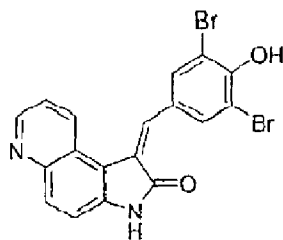
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.21 (s, 1H); 7.14 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 6.75 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 3.74 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), M S (+ve ES) 146 (100), (M-NH $_2$ ).

実施例25 ; 5-アミノメチル-3-(3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンの代わりに5-アミノメチルオキシインドール酢酸塩を使用することを除き、実施例2と同様の方法で標題化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.80 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.14 (br s, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 6.88 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 3.96 (br q, 2H,  $J = 6$  Hz). MS(AP+ve)408(100)(M-NH $_2$ ).

実施例119 ; 1-(3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-f]キノリン-2-オン



実施例119a ; 2-ヒドロキシイミノ-N-(6-キノリニル)アセトアミド塩酸塩

250 mLの水中の10.0 g (60.0 mmol)の抱水クロラルに、100 mLの水中の70.0 g (220 mmol)の塩酸ヒドロキシルアミンを加えた。次いで200 mLの1.0 N HCl中の7.8 g (54 mmol)の6



ーアミノキノリン溶液を攪拌しつつ加えた。得られた懸濁液を暖め、400 mLの95% EtOHを加えて懸濁液を溶解させた。固体炭酸二ナトリウムの添加によりこの溶液を中和し、風乾し、固体として8.1 g (60%) の2-ヒドロキシイミノ-N-(6-キノリニル) アセトアミドを得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ

7.76 (s, 1H); 7.80 (dd, 1H, J = 3.7, 8.4 Hz); 8.14 (s, 2H); 8.68 (s, 1H); 8.77 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 9.02 (d, 1H, J = 3.7 Hz); 10.73 (s, 1H); 12.34 (s, 1H), 質量スペクトル (陰イオン化学イオン化): m/z = 214 (60%).

実施例 119b: 3-H-ピロロ[3, 2-f]キノリン-1, 2-ジオン

2-ヒドロキシイミノ-N-(6-キノリニル) アセトアミド (7.00 g, 32.5 mmol) を、攪拌しつつ70 mLの濃硫酸と合し、反応温度120℃にて20分間、次いで95℃にて1時間加熱した。この反応物を室温にまで放冷し、155 g (1.25 mmol) の炭酸ナトリウム一水和物と200 gの氷の混合物に滴下した。滴下が終了した後に、総ての無機白色固体が溶けるまで、混合物に水 (600 mL) を攪拌しながら徐々に加えた。1 M塩酸を用いてこの水性混

合物をpH 7に中和し、生成物を濾過により回収した。回収した固体に200 mLの水を加え、1 M塩酸の滴下により溶解させて遊離捕捉塩とした。次いでこの生成物に、pH 7となるまで重炭酸ナトリウム飽和水溶液を加えて沈殿させた。この生成物を濾過により回収し、55℃にて真空下で乾燥させ、赤褐色固体として3.89 g (60%) の3-H-ピロロ[3, 2-f]キノリン-1, 2-ジオンを得た。質量スペクトル(陰イオン化学的イオン化):

m/z = 197 (30%). NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.43 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 4.1, 8.4 Hz); 8.29 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 8.72 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 8.82 (d, 1H, J = 3.3 Hz); 11.2 (s, 1H).

実施例 119c: 1-ヒドラゾノ-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-f]キノリ

ン-2-オン

3-H-ピロロ[3, 2-f]キノリン-1, 2-ジオン (3.89 g, 19.6 mmol) を12.0 mLの無水ヒドラジンおよび10.25 mLの水と合し、窒素雰囲気下、冷却器のもとで100℃に加熱し、1時間攪拌した。この反応物は時々発泡して冷却器に入り、この発泡を抑えるため必要に応じて冷却した。この反応物を冷却し、200 mLの水中に注いだ。生成物を濾過により回収し、55℃にて真空下で乾燥させ、褐色固体として2.86 g (69%) の1-ヒドラゾノ-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-f]キノリン-2-オンを得た。質量スペクトル(陽イオンエレクトロスプレー) :

$m/z = 213$ . NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.37

(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 8.4, 4.2$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.71 (dd,  $J = 4.2, 1.6$  Hz, 1H), 8.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 9.90 (br d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 10.89 (br d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 10.95 (br s, 1H).

実施例 119d : 6-アミノキノリン-5-カルボン酸ヒドラジド

100 mL フラスコ (発泡のため特大) 内で、1-ヒドラゾノ-1, 3-ジヒドロピロロ[3, 2-f]キノリン-2-オン (1.07 g, 5.05 mmol) を6.0 mLの無水ヒドラジンおよび5.0 mLの水と合し、窒素雰囲気下、冷

却器中で攪拌しつつ加熱還流した。4.5時間後、分析的HPLCにより総てのヒドラゾンが消費されたことが示された。この反応物を冷却し、75 mLの水で希釈して濾過し、オリーブ褐色の固体として0.45 g (風乾) の6-アミノキノリン-5-カルボン酸ヒドラジドを得た。質量スペクトル(陰イオンエレクトロスプレー) :

$m/z = 215$  (100%). NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.64 (s, 2H), 4.22 (s, 2H),

5.66 (s, 2H), 7.25 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 7.34 (m, 1H), 7.65 (d, 1H,  $J = 9$  Hz), 8.34 (d,

1H,  $J = 8.5$  Hz), 8.50 (s, 1H), 9.27 (s, 1H).

実施例119e ; 1, 3-ジヒドロ-ピロロ [3, 2-f] キノリン-2-オン

6-アミノキノリン-5-カルボン酸ヒドラジドを10mLの2M塩酸に溶かし、便宜にはホットプレート上で加熱した。固体重炭酸ナトリウムを徐々に加えることによりこの反応物を中和し、濾過した。回収した生成物を55℃にて真空下で乾燥させ、褐色固体として416mg (45%) の1, 3-ジヒドロ-ピロロ [3, 2-f] キノリン-2-オンを得た。質量スペクトル(陰イオン化学的イオン化) :

$m/z=183(60\%)$   $^1\text{H NMR (DMSO-}d_6)$ :  $\delta$  3.80 (s, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.8$  H

z, 1H), 7.44 (dd,  $J = 8.4, 4.2$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1

H), 8.70 (dd,  $J = 4.2, 1.6$  Hz, 1H), 10.57 (br s, 1H).

実施例119 ; 1-(3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロピロロ [3, 2-f] キノリン-2-オン

1, 3-ジヒドロ-ピロロ [3, 2-f] キノリン-2-オン (552mg, 3.00mmol) を、1mLの濃塩酸を含む6mLの水酢酸中の855mg (3.05mmol) の3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (TCI Chemicals) 合した。この反応物を115℃にて8時間攪拌し、冷却して濾過し、酢酸エチルで洗浄して、Z/E異性体の9/1混合物の褐色固体として1.32gの1-(3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-1, 3-ジヒドロピロロ [3, 2-f] キノリン-2-オンを得た。質量スペクトル

(陰イオン化学的イオン化) :

$m/z=443(40\%), 445(100\%), 447(40\%)$ 。  $^1\text{H NMR (D}$

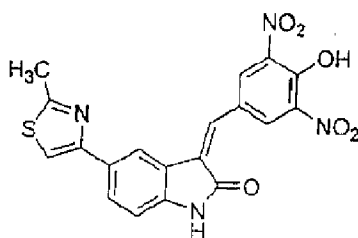
$\text{MSO-}d_6)$ :  $\delta$  7.69 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H); 7.93 (dd,  $J = 8.7, 4.9$  Hz, 1H); 8.24 (d,  $J = 8.8$

Hz, 1H); 8.27 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 9.04 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H); 9.51 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1

H); 11.3 (s, 1H).

実施例130 ; 3-(3, 5-ジニトロ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-5

— (2-メチルチアゾール-4-イル) — 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン



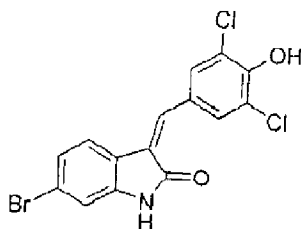
3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに3, 5-ジニトロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いることを除き、実施例2と同様の方法で標題の化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.79 (s, 3H); 6.90

(d, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 9.39 (s, 2H); 10.80 (bs,

1H). MS (+ve ES) 425 (MH<sup>+</sup>).

実施例133; 6-ブロモ-3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン) — 1, 3-ジヒドロインドール-2-オン



実施例133a; 4-ブロモ-2-ニトロフェニルピルビン酸

シュウ酸ジエチル (29.2 g, 0.2 mol) および4-ブロモ-2-ニトロトルエン (21.6 g, 0.1 mol, Lancaster) をナトリウム (4.6 g, 0.2 mol) および無水エタノール (90 mL) から製造した冷却ナトリウムエトキシド溶液に注ぎ入れた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで反応の最後に10分間還流した。反応混合物を冷却し、濃縮して過剰のエタノールを除去した。沈殿を濾過により回収し、エーテルで洗浄して乾燥させた。粗ナトリウム塩を水に溶かし、濃HClで酸性にした。沈殿した固体を濾過により回収

した。粗生成物をヘキサンおよび酢酸エチルから再結晶させ、軽いパテ色の固体として12.5 g (43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.40 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz), 7.84 (dd, 1H,  $J = 8.0, 2.0$  Hz), 7.30 (d, 1H,  $J = 2$  Hz) 4.65 (s, 2H).

#### 実施例 133b ; 4-ブロモ-2-ニトロフェニル酢酸

0℃にて攪拌した水 (175 mL) 中の4-ブロモ-2-ニトロフェニルビルビン酸 (0.04 mol) および水酸化ナトリウム (5.3 g, 0.1 mol) 溶液に30%過酸化水素溶液 (4.95 mL, 0.04 mol) を滴下した。反応溶液を5℃にて1時間攪拌し、次いで希HClで酸性にした。黄色の沈殿を濾過し、粗生成物をヘキサンおよび酢酸エチルから再結晶させ、薄いベージュ色の固体として8.4 g (75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.67 (br s, 1H), 8.28 (d,  $J = 2.0$  Hz), 7.97 (dd, 1H,  $J = 9.0$  Hz, 2.0 Hz), 7.55 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 4.00 (s, 3H). MS (-ve) m/z: 259 (M-H).

#### 実施例 133c ; 6-ブロモオキシインドール

50%硫酸 (200 mL) および無水エタノール (300 mL) 中の4-ブロモ-2-ニトロフェニル酢酸 (8.4 g, 0.03 mol) の溶液に、亜鉛末 (8.5 g, 0.13 mol) を90℃にて0.75時間にわたってゆっくりと加えた。この混合物をこの温度で2時間攪拌しながら加熱した。過剰のエタノールを真空

蒸発によって除去し、混合物を濾過した。濾液をジエチルエーテルで抽出した。有機部分を合して飽和重炭酸ナトリウム、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、Whatman 1 PS Phase Separatorフィルターで濾過し、真空蒸発させて、薄桃色の固体として3.8 g (56%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

: δ 10.57 (br s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.47 (s, 2H).

実施例 133 ; 6-ブロモ-3-(3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

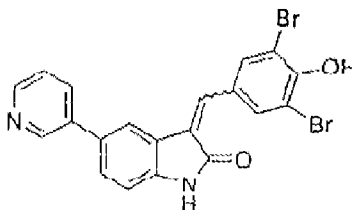
5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン塩酸塩の代わりに6-ブロモオキシインドールを使用し、および3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドの代わりに3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを使用することを除き、実施例2と同様の方法で標題化合物を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.05 (s, 1H); 7.12 (d, 1H);

7.43 (d, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.76 (s, 2H); 10.78 (bs, 1H); 10.91 (bs, 1H). エレクトロ

スプレー MS (-ve) 384.

実施例 138 ; 3-(3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-ピリド-3-イル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン



実施例 138a ; 5-ピリド-3-イル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

4 ml のアセトニトリル中の0.736 g (2 mmol) の3-トリブチルスズピリジン、0.259 g (1 mmol) の5-ヨードオキシインドール、0.497 g (3 mmol) の塩化テトラエチルアンモニウム、および0.035 g (0.05 mmol) の塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)の混合物を24時間加熱還流した。室温まで冷却した後に混合物を20 ml のCHCl<sub>3</sub>で希釈し、50 ml の10%フッ化カリウム水溶液を加えた。混合物

を1インチのセライトパッドを通して濾過し、層を分離した。有機層を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH 5%)に付し、白色固体として5-ピリド-3-イル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン(0.033g, 16%)を得た。

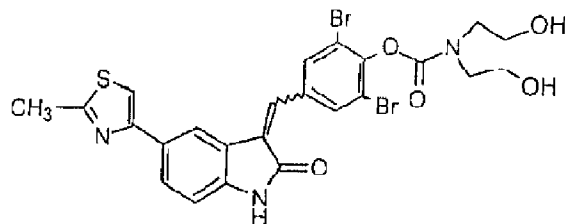
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.51 (s, 1H); 8.83 (d,  $J = 2.2$ , 1H); 8.51 (dd,  $J_1 = 1.3$ ,  $J_2 = 4.6$ , 1H); 8.02-7.97 (m, 1H); 7.59 (s, 1H); 7.54 (d,  $J = 8.1$ , 1H); 7.44 (dd,  $J_1 = 4.7$ ,  $J_2 = 7.9$ , 1H); 6.93 (d,  $J = 8.1$ , 1H); 3.55 (s, 2H). APCI-MS:  $m/z$  211 ( $m+H$ ) $^+$ .

実施例138; 3-(3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-ピリド-3-イル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンの代わりに5-ピリド-3-イル-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンを使用することを除き、実施例2と同様の方法で標題の化合物を合成した。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.93 (s, 1H); 9.13 (s, 1H); 8.81 (s, 2H); 8.8-8.7 (m, 1H); 8.6-8.5 (m, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.9-7.8 (m, 1H); 7.72 (d,  $J = 8$ , 1H); 7.02 (d,  $J = 8$ , 1H). APCI-MS:  $m/z$ : 471 ( $m-H$ ) $^-$ .

実施例144; N[ビス(2-ヒドロキシエチル)]-カルバミン酸2, 6-ジブromo-4-[5-(2-メチルチアゾール-4-イル)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロインドール-3-イリデンメチル]-フェニルエステル



4 Aモレキュラーシーブスを用い窒素下で4時間、10 mLの無水THF中で

3- (3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -5- (2-メチルーチアゾール-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン(0.50 g, 0.95 mmol)をスラリーとした。ジイソプロピルエチルアミン(0.33 mL, 1.9 mmol)を加えると黄橙色溶液が得られた。窒素雰囲気下、等圧滴下漏斗下の分離フラスコで、0.50 mLのホスゲン溶液(トルエン中1.9 M, 0.95 mmol)および5 mLの無水THFを氷浴中で冷却した。フェノキシドアニオンの黄橙色溶液をシリンジで滴下漏斗に移し、溶液を30分にわたってホスゲン溶液に滴下した。反応物を1時間にわたって室温まで温めた。反応物を再び氷浴中で冷却し、2 mLのTHF中の135 mg (1.28 mmol)のジエタノールアミンおよび0.165 mLのジイソプロピルエチルアミン(0.95 mmol)の溶液を一度に加えた。反応物を室温まで温め、一晚攪拌した。橙色反応溶液を100 mLの酢酸エチルで希釈し、50 mLの0.2 M重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させて、橙色の固体として0.6 gの粗生成物を得た。この生成物を1:1ヘキサン/酢酸エチル、次いで酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、橙色の固体として209 mgの3- (3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン) -5- (2-メチルーチアゾール-4-イル) -1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オンを得た。質量スペクトル(陽イオン化学イオン

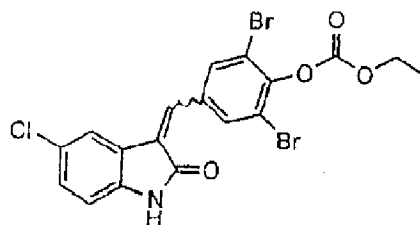
化): 同位体ピークを伴う<sup>79</sup>Brに対するm/z = 644 (M+23)。

#### NMR (D

MSO-d<sub>6</sub>): (比率2:1のE/Z 異性体の混合物) δ 2.70 および 2.76 (2s, 3H); 3.47 (m, 2H); 3.62 (m, 4H); 3.8 (m, 2H); 4.88 (m, 1H); 4.96 (m, 1H); 6.92 および 6.96 (2d, 1H, J = 8 Hz); 7.62 (d, 1.3H, J = 8 Hz); 7.76-7.96 (m, 2H); 8.15-8.33 (m, 2H); 8.87 (s, 0.7H); 10.81 および 10.88 (2 s, 1H).

実施例 147: 3- (3, 5-ジブromo-4-エトキシカーボネート-ベンジリデン) -2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-5-クロロ-1H-インドール





窒素下、無水ジクロロメタン（15 mL）中の3-（3，5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン）-2-オキソ-2，3-ジヒドロ-5-クロロ-1H-インドール（0.41 g，1.0 mmol）の不均質混合物を、室温にてジイソプロピルエチルアミン（0.70 mL，4.0 mmol）で処理した。得られた均質溶液にクロロギ酸エチル（0.19 mL，2.0 mmol）を滴下し、混合物を3時間攪拌した。反応物をまず重炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄し、次いで塩化アンモニウム飽和溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶かし、氷浴中で冷却して生成物をヘキサンで沈殿させた。固体を濾過器上で回収し、ヘキサンで洗浄、風乾し、標題の化合物（0.34 g，68%）を得た。

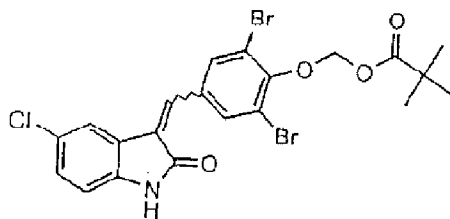
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.90 (s,

1H), 8.12 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.40 (t,

3H).  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{Br}_2\text{Cl}$ の分析学的理論値: C, 43.11; H, 2.41; N, 2.79. 実測値:

C, 43.01; H, 2.47; N, 2.73. MS(API+): 502(5) (M+1).

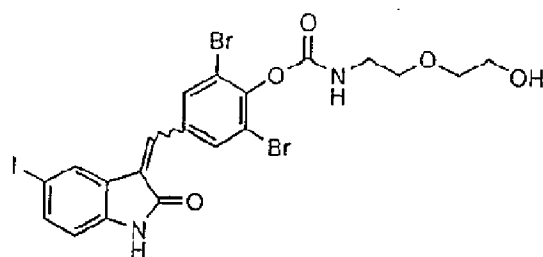
実施例 150: 3-（3，5-ジブromo-4-ヒバロイルオキシメトキシベンジリデン）-2-オキソ-2，3-ジヒドロ-5-クロロ-1H-インドール



窒素下、無水アセトニトリル（20 mL）中の3-（3，5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン）-2-オキソ-2，3-ジヒドロ-5-クロロ-1H-インドール（0.43 g，1.0 mmol）の溶液を、室温のカリウムt-ブ

トキシド (0.12 g, 1.1 mmol) で処理した。得られた橙色の不均質混合物を18-クラウン-6 (0.053 g, 0.20 mmol) で処理し、15分間攪拌した後にピバル酸クロロメチル (0.40 mL, 2.8 mmol) を加えた。反応物を70℃まで加熱し、3時間攪拌し、次いで熱いうちに濾過した。濾液を室温まで放冷して一晩攪拌した。得られた固体を濾過器上で回収し、アセトニトリルで洗浄し、真空乾燥させ、E/Z異性体の混合物として標題の化合物 (0.24 g, 44%) を得た。

実施例152; 2, 6-ジブromo-4-[(5-ヨード-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-3H-インドール-3-イリデン)メチル]フェニルN-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]カルバメート



窒素下、20 mL の THF 中の 3- (3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン) -5-ヨード-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン (210 mg, 0.40 mmol) の溶液に THF 中の 1 M カリウム t-ブトキシド (0.40 mL, 0.40 mmol) をシリンジで滴下した。溶液を 0℃ まで冷却し、トルエン中の 1.97 M ホスゲン (0.21 mL, 0.41 mmol) をシリンジで滴下して反応混合物を 10 分間攪拌した。次いで 2- (2-アミノエトキシ) エタノール (40  $\mu$ L, 0.40 mmol) をシリンジで加え、続いて N-メチルモルホリン (~45 mg, ~45 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ で 10 分間攪拌し、次いで室温まで温めた。溶液を等容量のエーテルで希釈し、微細なフリットを通して濾過して透明にし、~10 mL のエーテルでさらに希釈した。次いで生成物を ~80 mL のヘキサンを加えることによって沈殿させ、濾過し、さらなるヘキサンで洗浄し、黄色固体として 0.21 g (79%) の標題化合物を得た。

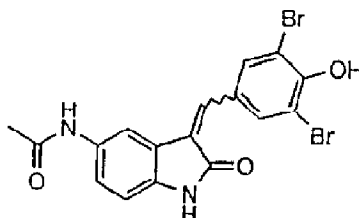
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.77 (s, 1H), 8.24 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (dd,  $J = 8.2, 1.6$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.58 (br t, 1H), 3.52-3.42 (m, 6H), 3.27-3.20 (m, 2H). ESI-MS  $m/z$  673, 675, 677 ( $M+23$ ).  $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{IN}_2\text{O}_5$  の分析学的理論値: C, 36.84; H, 2.63; N, 4.30. 実測値: C, 36.75; H, 2.60; N, 4.22.

実施例 156: 3-((3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸

5-((2-メチル-チアゾール-4-イル)-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン)塩酸塩の代わりに 3-((3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸)5-カルボン酸を使用することを除き、実施例 2 と同様の方法で 3-((3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸)をオキシインドールおよび 3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドから製造した。収率 79%。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.6 (bs, 1H), 10.96 (s, 1H), 10.61 (bs, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H). 質量スペクトル (陰イオン APCI):  $m/z = 436$  ( $M-1$ , 5%), 438 ( $M-1$ , 10%), 440 ( $M-1$ , 8%).

実施例 159: N-[3-((3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン))-2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-アセトアミド



実施例 159a: 5-ニトロ-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン

75 ml の濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  中の 5 g (37.6 mmol) のオキシインドールの溶液を氷/EtOH 浴中で  $-5^\circ\text{C}$  まで冷却した。25 ml の濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  中の 3.83 g (45.1 mmol) の  $\text{NaNO}_3$  の溶液を 30 分にわたって滴下した。混合物を  $-5^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌した。次いで氷浴をはずし、混合物をゆっくりと周囲温度まで温めた。混合物を 500 g の碎水中に注ぎ入れた。固体を真空濾過により

回収して風乾した。この固体を湿メタノール中で攪拌し、真空濾過により回収し、5-ニトロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (1.7 g, 25%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.6 (s, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.

12 (d,  $J \approx 8.7$  Hz, 1H), 11.01 (s, 1H). APCI-MS:  $m/z$  177 ( $m\text{-H}$ ) $^-$ .

#### 実施例 159b ; 5-アミノ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

100 ml の EtOAc 中の 1.5 g (8.4 mmol) の 5-ニトロ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン、150 mg の Pd/C 10%、および 50 ml MeOH の混合物を Parr (登録商標) 水素添加器に入れ、45 psi の水素ガスを充填した。混合物を 2 時間振盪した。混合物を濾過し、溶媒を真空下で除去し、5-アミノ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン (1.22 g, 98%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.27 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 6.34 (dd,  $J_1$

$= 2$  Hz,  $J_2 = 8.1$  Hz, 1H), 6.45 (m, 2H), 9.88 (s, 1H). APCI-MS:  $m/z$  147 ( $m\text{-H}$ ) $^-$ .

#### 実施例 159c ; N-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド

6 ml の無水酢酸中の 200 mg (1.35 mmol) の 5-アミノ-1,3-ジヒドロインドール-2-オンの混合物を 30 分間還流した。反応混合物を 50 g の碎水中に注ぎ入れた。混合物を十分に攪拌し、固体を真空濾過により回収した。この固体を 200 ml の  $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄し、風乾し、N-(2-オキソ-

2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド (119 mg, 46%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.97 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 6.68 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 8.4$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 9.73 (s, 1H), 10.23 (s, 1H),  
ESI-MS:  $m/z$  189 (m-H) $^-$ .

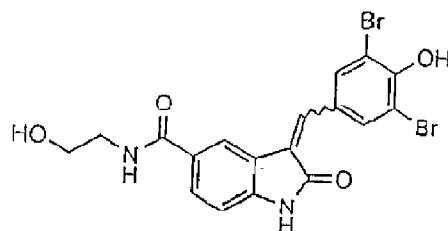
実施例 159 ; N-[3-(3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド

ド

0.050 g (0.26 mmol) の N-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミドおよび 0.081 g (0.29 mmol) の 3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンズアルデヒドの混合物を 2 ml の HOAc 中で攪拌した。100% の濃 HCl を加え、混合物を 80℃ で 3 時間加熱した。周囲温度まで冷却した後、固体を真空濾過により回収し、EtOAc および Et<sub>2</sub>O で洗浄し、真空オーブン中で乾燥させて、黄色固体として N-[3-(3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-アセトアミド (0.76 g, 65%) を得た。

$\delta$  1.99 (s, 3H), 6.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J_1 = 1.8$  Hz,  $J_2 = 8.3$  Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.79 (s, 2H), 9.74 (s, 1H), 10.54 (s, 1H). APCI-MS:  $m/z$  475 (m+Na) $^+$ .

実施例 172 ; 3-(3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエチル) アミド



実施例 172a : 5-カルボン酸-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

5-カルボン酸-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンメチルエステル (5.6 g, 29.3 mmol) を温アセトニトリル (500 mL) に溶かし、ヨウ化アルミニウム (25 g, 61.3 mmol) をゆつくりと加えた。反応物

を 0.5 時間還流し、次いで氷水中に注ぎ入れ、酢酸エチル (200 mL) で 2 回抽出した。両相に不溶な物質を濾別し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、続いて水で洗浄して乾燥させた。5-カルボン酸-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンの収量 : 1.9 g。酢酸エチル溶液をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄して濃縮乾固させた。5-カルボン酸-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンの収量 : 0.2 g。水相をチオ硫酸ナトリウム溶液で処理して放置すると、さらなる生成物が沈殿として晶出した。これを濾別し、水で洗浄して乾燥させた。5-カルボン酸-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンの収量 : 2.8 g。

<sup>1</sup>H-

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.60 (bs, 1H), 10.73 (bs, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77

(s, 1H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H). 質量スペクトル (陰イオン エレク

トロスプレー): m/z = 176 (M-1, 6%).

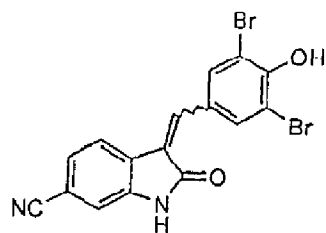
実施例 172 : 3-(3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエチル) アミド

3-(3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸 (0.34 g, 0.77 mmol) (実施例 156) およびエタノールアミン (0.08 g, 1.3 mmol)

をDMF (2 mL) に溶かし、攪拌しながら5℃まで冷却した。シアノホスホン酸ジエチル(0.172 g, 1 mmol)、続いてトリエチルアミン(0.25 g, 2.5 mmol)を加え、5℃で0.5時間攪拌を続け、次いで反応物を室温まで温めた。1.5時間後に反応物を水(10 mL)でクエンチし、クロロホルム/イソプロパノールの4/1混合物(25 mL)で4回抽出した。有機相を合して硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮乾固させた。エタノールから再結晶させ、22 mgの3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエチル)アミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.9 (s, 1H), 10.7 (bs, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.73 (bs, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.37 (m, 2H). 質量スペクトル(陰イオン エレクトロスプレー): m/z = 479 (M-1, 22%), 481 (M-1, 35%), 483 (M-1, 30%).

実施例179: 6-シアノ-3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1,3-ジヒドロインドール-2-オン



実施例179a: 6-シアノ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン

3-ブロモ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(0.621 g, 2.93 mmol)、シアニ化トリブチルスズ(1.11 g, 3.5 mmol)、塩化テトラアンモニウム水和物(0.97 g, 5.9 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.21 g, 0.3 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.342 g, 0.3

mmol)をジクロロエタン(100mL)で処理し、反応物を窒素下で16時間攪拌しながら還流した。さらにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.23g, 0.2mmol)の添加を行い、さらに6時間還流を続けた。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.345g, 0.3mmol)の3度目の添加を行い、反応物を16時間還流に戻した。冷却して反応溶液をフッ化カリウムの水溶液(50mL)で2回洗浄し、有機相

を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過して蒸発乾固させた。生成物をジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーに付すと、酸化トリフェニルホスフィンが混入した100mgの6-シアノ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンが得られた。ジクロロメタンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによる2度目のクロマトグラフ精製によって61mgの純粋な6-シアノ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンが得られた。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.64 (bs, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.56 (s, 2H). 質量スペクトル(陰イオン エレクトロスプレー): m/z - 157 (M-1, 100%).

実施例179: 6-シアノ-3-(3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン

6-シアノ-1, 3-ジヒドロインドール-2-オン(46.3mg, 0.29mmol)および3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド(80mg, 0.39mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(1mg, 0.005mmol)をトルエン(30mL)で処理し、Dean-Stark水トラップを取り付けて1.5時間攪拌しながら還流した。この間に橙色の固体が晶出し、これを冷却して濾別し、トルエンで洗浄し、3日間125℃で真空乾燥して、80mgの6-シアノ-3-(3, 5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-1, 3-ジヒドロインドール-2-オンを得た。



<sup>1</sup>H-NMR (D

MSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.05 (bs, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H). 質量スペクトル (陰イオン エレクトロスプレー): m/z = 417 (M-1, 48%), 419 (M-1, 100%), 421 (M-1, 48%).

用途

キナーゼシグナル伝達は、その他の応答の中でも細胞増殖、分化および代謝を引き起こす。異常な細胞増殖の結果、癌腫、肉腫、白血病、神経膠芽腫、血管腫、乾癬、アテローム性動脈硬化症、関節炎および糖尿病性網膜症などの新形成の発

生を含む広範囲の疾患および疾病、または制御されていない脈管形成およびまたは血管形成に関連するその他の疾病が発症する可能性がある。

本発明の化合物のR a f キナーゼ活性の阻害剤としての効力は、当技術分野で公知のまたは同様に確立された方法論に基づき下記で詳細に記載される薬理学的方法を用いて評価および測定することができる。

c R a f 1 依存性キナーゼ活性の効力は、2つのアッセイ方式のうちの1つを用いて測定した。1つめは、c R a f 1の天然基質であるMEK1の、c R a f 1により触媒されるリン酸化の測定である。このアッセイをc R a f 1アッセイと呼ぶ。2つめは、c R a f 1がMEK1をリン酸化および活性化する能力の測定である。このアッセイをR a f /MEKカスケードアッセイと呼ぶ。より大きいシグナルがより少ない酵素で達成されるので、R a f /MEKカスケードアッセイ方式を主要なスクリーニングとして使用した。c R a f 1アッセイ方式を用いて、c R a f 1が本発明の化合物により影響を受ける酵素であることを確かめた。

A. c R a f 1アッセイ

カルボキシ末端にポリヒスチジンのタグを付けたヒトc R a f 1をバキュロウイルス発現系で発現させ、Niキレートアフィニティークロマトグラフィーによって精製した。ヒトMEK1はグルタチオン-S-トランスフェラーゼとの融合

タンパク質として大腸菌(*e.coli*)で発現させ、グルタチオンセファロースキレートアフィニティークロマトグラフィーによって精製した。典型的には、アッセイは、阻害剤を含むおよび含まない最終容量40～100 mLで行った。反応物は *c R a f 1* (20 nM)、MEK1 (100～500 nM)、 $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}] \text{ATP}$  (10～20 mM)、 $\text{Mg}^{2+}$  (10 mM)、MOPS (50 mM, pH 7.5) を含んだ。反応物を室温で20～120分の範囲の時間インキュベートした。阻害剤をアッセイに加える前に100% DMSOで希釈した。等容量の0.5%リン酸で

反応を停止させた。MEK1のリン酸化は、シンチレーション計数、次いでリン酸セルロースフィルター上でのタンパク質の回収によって検出した。

#### B. Raf/MEKカスケードアッセイ

ヒト *c R a f 1* およびMEK1を前記のように精製した。MEK1によってリン酸化されたペプチド基質を最終ホスホリル基アクセプターとして使用した。ペプチドHTGFLTEYVATR $\text{WKK-OH}$ の配列は、MEK1によってリン酸化されたERK2内の部位から誘導した。アッセイ条件は、以下の変更を除いて前記のものと同じであった。反応物は *c R a f 1* (1～5 nM)、MEK1 (60 nM)、およびペプチド (250 mM) を含んだ。

#### C. CDK1およびCDK2

サイクリン依存性タンパク質キナーゼアッセイは、ホスホリル基アクセプターとしてペプチドビオチン-アミノヘキシル-AAKAKKTPKKAKKおよびビオチン-アミノヘキシル-ARRPMSPPKKK-NH<sub>2</sub>を使用した。CDK1およびCDK2は双方ともバキュロウイルス発現系を用いて発現させ、検出可能な競合反応が存在せずに全タンパク質の20～80%を含んでなるように部分精製した。典型的には、いずれかの酵素 (0.2～10 nM) を一般に10～120分の範囲の時間、阻害剤を含みおよび含まず、2つのペプチド基質のうちの1つ (1～10 μM)、 $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}] \text{ATP}$  (1～20 μM)、および10～20 mMの $\text{Mg}^{2+}$  とインキュベートすることによってアッセイを行った。反応は、0.2～2容の20%酢酸か、またはpH 7に緩衝した50～100 mM EDT

Aのいずれかで停止させた(基質の消費<20%)。酵素アッセイに用いたバッファーは、0.15M NaClおよび5% DMSOを含有する30mM HEPES 7.4、0.15M NaClおよび5% DMSOを含有するバッファー50mM MOPS 7.0、または0.1mg/mL BSAおよび5% DMSOを含有するバッファー100mM HEPES pH7.5のいずれかであった。阻害

剤をアッセイに加える前に100%DMSOで希釈した。シンチレーション計数、次いでリン酸セルロースフィルター上でのタンパク質の回収(反応を酢酸で停止させ場合)、ストレプトアビジン(Pierce)で被覆した96ウェルプレートの中のペプチドの回収(反応をEDTAで停止させた場合)、またはアビジンで被覆したシンチラント含浸ビーズの添加(Amershamからのシンチレーション近似アッセイ、反応をEDTAで停止させた場合)のいずれかによってペプチドリノ化の検出を達成した。これらの方法のいずれかから適当なバックグラウンド(さらに40mM EDTAを加えるかまたはペプチド基質を欠くアッセイ)を差し引くことによって検出された総数は、反応の初速度に比例すると仮定し、方程式 $CPM = V_{max} \cdot (1 - ([I]/K + [I])) / (1 + (x/10^{n-p} - p \cdot IC50))$ を満たす最小平方によってIC50を決定し、または方程式 $CPM = n \cdot s \cdot b + (V_{max} - n \cdot s \cdot b) / (1 + (x/10^{n-p} - p \cdot IC50))$ (式中、n s bはバックグラウンド総計である)に当てはめることによって-p IC50を決定した。

#### D. UL97

UL97は、He (He et al., 1997)によって記載されているsf9細胞で発現したバキュロウイルスベクター由来のGST融合タンパク質として生産する。UL97は、リン酸セルロースに結合した放射性標識ヒストンを検出を用い、ATPからヒストンH2Bへの<sup>32</sup>P転移を用いるタンパク質キナーゼとしてアッセイした。UL97活性の阻害剤を試験するためのアッセイ混合物は、2mM [<sup>32</sup>γ-P] ATP、15mM ヒストンH2B、50mMナトリウムCHES、pH 9.5、1M NaCl、2mMジチオトレイトールおよび10mM MgCl<sub>2</sub>を含んだ。阻害剤を希DMSOに溶かし、最終DMSO濃度を1% DMSOか

らなる反応物とした。20℃でインキュベーションした後に10容の75mMリン酸、30mM ATP、1mM EDTAを加えることによって反応を停止させ、次いでリンセルロースフィルター上にスポットし、75mMリン酸で4回洗浄し

た。放射能は液相シンチレーション計測によって決定した。

#### E. SRC/Lck 酵素アッセイ

SrcおよびLckアッセイに用いるペプチド基質は、ビオチン-アミノヘキシル-EELYGEF-NH<sub>2</sub> (Src)およびビオチン-アミノヘキシル-EALYGVLFKKK-NH<sub>2</sub> (Lck)であった。srcおよびlckタンパク質をバキュロウイルス発現系から均質となるよう精製し、アッセイ混合物に加える前に予め活性化させた。最大活性は、100mM HEPES、pH7.5中において1μM ATPおよび10mM MgCl<sub>2</sub>の存在下、40分間、氷上で濃縮酵素(10~30uM)をインキュベートすることによって達成された。この活性化酵素を希釈して2nMにし、100mM HEPES、pH7.5、5μM ATP、10mM MgCl<sub>2</sub>、2μMペプチド、0.05mg/mL BSA、反応の程度に対する分析方法により、種々の濃度の阻害剤を含有し、および8mCi/mL [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P] ATPを含むまたは含まない50mLの反応混合物とした。対照は50mM EDTAの存在下(負の対照)または不在下(正の対照)での反応とした。反応は室温で30分間進行させ、220μL中50mMまでEDTAを添加することによってクエンチした。反応の程度を2つの方法: Elisaに基づく方法および放射性同位体に基づく方法のうち1つで分析した。クエンチしたサンプル(220μL)をニュートラビジンで被覆したプレート(Perice)に移し、室温で40分間インキュベートしてビオチニル化ペプチドをニュートラビジンに結合させた。結合していないペプチドおよび溶液の残りをプレート洗浄液で洗い流した。Elisa方式では、200μL HRP-PY20抗ホスホチロシン抗体コンジュゲート溶液を加えた。約30分間のインキュベーションの後にプレートを洗浄して結合していない抗体-HRPコンジュゲートを除去した。Elisa基質であるK-ブルー(Neogen)を加え、

15分後にE l i s a反応をレッド・ストップ (N e o g e n) でクエンチした。  
。このプレ

ートをプレートリーダーにて $A_{492}$ で読み取った。同位体に基づく方式では、 $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ の存在下で反応を行った。200mL S c i n t i v e r c e DBをビオチン-ペプチドが結合しているプレートの各ウェルに添加した。プレートを密封し、マイクロ-β-カウンター(W a l l a c)で計数した。 $A_{492}(\text{c p m}) = V_{\text{max}} \cdot (1 - ([I]/IC_{50} + [I])) + b$  (式中、bはバックグラウンドである) に生データを当てはめることによって $IC_{50}$ 値を得た。

#### F. VEGFR-2

VEGFR-2アッセイに用いるペプチド基質は、ビオチン-アミノヘキシル-EEEEYFELVAKKKK-NH<sub>2</sub>であった。酵素のキナーゼドメインをバキュロウイルス発現系から均質になるよう精製した。活性化酵素を0.4nMに希釈し、100mM HEPES、pH7.5、5μM ATP、10mM MgCl<sub>2</sub>、5μMペプチド、0.1mM DTT、0.05mg/mL BSA、および種々の濃度の阻害剤を含有する60μlの反応物とした。対照は50mM EDTAの存在下(負の対照)または不在下(正の対照)での反応とした。室温で30分間反応物をインキュベートし、次いで210μl中60mMとなるまでEDTAを添加することによってクエンチした。クエンチしたサンプル(190μl)をニュートラビジンで被覆したプレート(P i e r c e)に移し、室温で40分間インキュベートしてビオチニル化ペプチドをニュートラビジンに結合させた。結合していない反応成分をプレート洗浄液で洗浄することによって除去し、次いで200μl HRP-PY20抗ホスホチロシン抗体コンジュゲートを各ウェルに添加した。40分間のインキュベーションの後にプレートを洗浄して結合していない抗体はいずれも除去した。

HRP基質であるK-ブルー(N e o g e n)を加え、20分後に反応をレッド・ストップ(N e o g e n)でクエンチした。ウェルの吸光度はプレートリーダーにて $A_{492}$ で読み取った。

$$A_{850} = V_{850} \cdot (1 - ([I] / IC_{50} + [I])) + b$$
 (式中、bはバックグラウンドである) に生データを当てはめることによって  $IC_{50}$  値を得た。

代表的なデータを表3にまとめる。表3は、代表的なキナーゼ (r a f) に対する本発明の化合物の阻害活性を示している。

表 3

実施例	R a f キナーゼ活性
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+

実施例	R a f キナーゼ活性
22	+
23	+
24	+
25	++
26	+
27	+
28	++
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+

実施例	R a f キナーゼ活性
4 3	+
4 4	+
4 5	+
4 6	+
4 7	++
4 8	++
4 9	++
5 0	++
5 1	+
5 2	+
5 3	+
5 4	+
5 5	+
5 6	+
5 7	+
5 8	+
5 9	+
6 0	+
6 1	+
6 2	+
6 3	+
6 4	+

実施例	R a f キナーゼ活性
6 5	+
6 6	+
6 7	+
6 8	+
6 9	+
7 0	+
7 1	+
7 2	+
7 3	+
7 4	+
7 5	+
7 6	+
7 7	+
7 8	+
7 9	+
8 0	+++
8 1	+
8 2	+
8 3	+
8 4	+
8 5	+
8 6	+



実施例	R a f キナーゼ活性
87	+++
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	++
102	++
103	+++
104	+
105	+
106	+++
107	+
108	+

実施例	R a f キナーゼ活性
109	+
110	+
111	+
112	++
113	++
114	+
115	+
116	+
117	+++
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+

実施例	R a f キナーゼ活性
1 3 1	++
1 3 2	+
1 3 3	+
1 3 4	+
1 3 5	+
1 3 6	+
1 3 7	+
1 3 8	+
1 3 9	+
1 4 0	+
1 4 1	+
1 4 2	+
1 4 3	+
1 4 4	+++
1 4 5	+
1 4 6	+++
1 4 7	+++
1 4 8	+++
1 4 9	+++
1 5 0	+++
1 5 1	+++
1 5 2	+

実施例	
1 5 3	+++
1 5 4	+++
1 5 5	+++
1 5 6	+
1 5 7	+
1 5 8	+
1 5 9	+
1 6 0	+
1 6 1	+
1 6 2	+
1 6 3	+
1 6 4	++
1 6 5	+
1 6 6	+
1 6 7	+++
1 6 8	+
1 6 9	+
1 7 0	+
1 7 1	+
1 7 2	+
1 7 3	+
1 7 4	+

実施例	R a f キナーゼ活性
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180	+
181	+

凡例：

範囲	記号
$< 0.010 - 1.00 \mu\text{M}$	+
$1.00 - 10.00 \mu\text{M}$	++
$10.00 - 100 \mu\text{M}$	+++

#### 細胞に基づく効能 (MTTアッセイ)

本発明の化合物の効力について、それらの細胞増殖および細胞生存力を阻害する能力に関して試験した。3-（4，5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2，5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド (MTT, S i g m a #M2128) の還元型への代謝変換が、通常用いられる細胞生存力の指標である。以下がその手順である：

細胞は使用まで  $7.5 \text{ cm}^2$  の組織培養フラスコで維持する。細胞を増殖させ、アッセイのために、10%ウシ胎児血清を含有するダルベッコの改変イーグル培地

で平板培養した。例えば以下の細胞系、a) ヒト包皮繊維芽細胞(HFF)、b) HT29(ヒト結腸癌細胞系)、c) MDA-MB-468(ヒト乳癌細胞系)、d) RKO(ヒト結腸腺癌細胞系)、e) SW620(ヒト結腸癌細胞系)、(f) A

549 (ヒト肺癌細胞系)、および g) MIA PACA (ヒト膵臓癌細胞系)、を用いることができる。細胞は、10% CO<sub>2</sub>、90%の加湿空気中で37℃にて維持する。細胞を以下に挙げる密度で96ウェル組織培養プレートで平板培養する。96ウェルプレートの最上列を除く各ウェルに、100  $\mu$  Lの細胞懸濁液を加え、この最上列は細胞を含まず、分光光度法の標準として役立つ。

細胞系統	密度
HFF	2500細胞/ウェル
HT29細胞系統	2500細胞/ウェル
MDA-MB-468細胞系統	5000細胞/ウェル
SW620	4000細胞/ウェル
MIA PACA	3000細胞/ウェル
PC-3	4500細胞/ウェル

細胞は投与に先立ち、10% CO<sub>2</sub>、90%加湿空気中37℃で、10%ウシ胎児血清を含有するダルベッコの改変イーグル培地で一晚インキュベートする。細胞を化合物の溶解度に依存して30  $\mu$ Mで始まる10連続3倍希釈で投与する。30  $\mu$ M未満の溶解度を有する化合物は最大の可溶濃度で投与する。化合物の原液は100%ジメチルスルホキシド (DMSO) で製造する。細胞の平板培養のためには、原液を100  $\mu$ g/mL ゲンタマイシンおよび0.3~0.6% DMSOを含有するダルベッコの改変イーグル培地で最大濃度の2倍で希釈す

る。化合物がDMSOに溶ける場合には、細胞上でのDMSOの最終濃度を0.3%未満に保つ。各化合物について3倍連続希釈を行い、投与する10濃度の化合物を調製する。ここで、100  $\mu$  Lの希釈化合物をディッシュ上の100  $\mu$  Lの培地に添加する。各濃度の化合物について2~4反復のウェルを調製する。

細胞をインキュベーターに戻し、MTTを添加する前の72時間、化合物の存在下で増殖させる。MTTは2 mg/mLの濃度でリン酸塩緩衝生理食塩水 (Irvine Scientific #9240) で調製する。ウェル当たり50

$\mu\text{L}$ のMTT溶液を200  $\mu\text{L}$ の培地に添加して最終濃度0.4 mg/mLとし、プレートを4時間インキュベーターに戻す。4時間のインキュベーションの後、に培地、化合物およびMTT混合物をプレートから吸引し、100  $\mu\text{L}$ の100% DMSO、さらに25  $\mu\text{L}$ のソレンソンのバッファー（0.1 M グリシン, 0.1 M NaCl, pH 10.5）を各ウェルに添加する。各プレートにおけるMTTの代謝還元の定量は、Molecular Devices UVmax マイクロプレートリーダーにて570 nmの波長で吸光度を読み取ることによって行う。増殖阻害曲線および50%阻害濃度は、マクロソフト・エクセルを用いて決定する。

代表的なデータを表4にまとめる。表4は、代表的なキナーゼ（raf）に対する本発明の化合物の阻害活性および広範囲のヒト腫瘍細胞系に対する本発明の化合物の細胞障害性を示している。

表4

実施例	R a f	MTT SW620 (結腸)	MTT MIA P a c a (脾臓)	MTT MDA 468 (胸部)	MTT PC- (前立腺)	MTT HT-29 (結腸)
2	+	+++	++	++	+++	++
133	+	+++	+++	++	+++	++
25	++	+++	+++	+++	+++	+++
1	+	+++	+++	+++	+++	+++
119	+	++	++	++	++	++
130	+	+++	+++	+++	++++	++++
8	+	+++	+++	+++	+++	+++
121	+	++	+++	++	ND	++
117	+++	+	ND	+	ND	++
143	+	++	ND	++	ND	++

凡例	
記号	範囲
+	$< 0.50 \mu\text{M}$
++	$0.50 - 5 \mu\text{M}$
+++	$5 - 50 \mu\text{M}$
++++	$> 50 \mu\text{M}$
ND	データなし

in vivoアッセイ抗腫瘍研究：動物

マウスはTaconic Farmsから入手し、Microisolato

r ケージの中、 $72 \pm 2^{\circ}\text{F}$ 、12時間の明／暗サイクルで維持する。ケージ( $28 \times 17 \times 12\text{cm}$ )当たり4匹のマウスを収容し、自由に餌および水を与える。耳のパンチまたは尾に刻印して動物に番号を付ける。動物の操作は総て、層流フード中で行う。

#### 細胞増殖

アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクションから入手できるSW620を、ウシ胎児血清(10%)、ピルビン酸ナトリウム(1.0mM)およびグルタミン(2.0mM)とともにRPMI 1640を含有する培地で増殖させる。細胞を5%CO<sub>2</sub>中37℃でインキュベートする。細胞をトリプシン(0.05%)を用いて回収し、遠心分離し、 $1 \times 10^6$ 細胞/mlでPBS:マトリゲル(1:1)に再懸濁させる。

#### 腫瘍の移植

使用する腫瘍細胞系の1つは結腸系SW620である。細胞懸濁液を各マウスの右横腹に皮下注射することによって腫瘍を発症させる。接種物はPBS:マトリゲル(1:1)中の $2 \times 10^6$ 細胞/マウス/0.2mlからなる。

#### 腫瘍測定

固形腫瘍は皮膚を通じてカリパス測定によって測定する。カリパス測定は典型的には毎週2回行う。方程式(長さ $\times$ 幅<sup>2</sup>/2)=腫瘍重量mgを用いて腫瘍重量を計算する。

#### 体重測定

毎週2回腫瘍測定の際にマウスの体重を測定する。

#### 化合物の調製

DMSO、クレモホール(Cremophore)およびPBSからなるビヒクル中で化合物を調製する。

#### 試験治療

腫瘍の平均サイズが約40～50mgとなったときに薬物療法を開始し、これは通常は移植後7日目である。用量計画は連続5日に対して1用量/日からなる。予め求めた最大許容量を基に薬剤を3または4用量レベルで投与する。ビヒク

ル対照群も含まれる。薬剤は、静脈内、腹腔内、皮下、もしくは経口経皮経路またはその他別の経路のいずれによって投与してもよい。尾の静脈からの点滴により薬剤を投与してもよい。各マウスに投与する注射容量は、通常0.01～0.02mL/体重gである。静脈注射および尾の静脈点滴の場合、操作中、動物はBrome拘束器に拘束する。経口投与に先立ち、動物は一晩絶食させる。各実験期間は典型的には腫瘍の移植から28日間である。

代表的な結果を表5に挙げる。

表5 in vivoデータ

実施例	異種移植片	腫瘍応答
		阻害%@mg/kg
2	HT-29	50%@5mg/kg
85	SW620	40%@50mg/kg
84	HT-29	50%@25mg/kg

本発明を、その特定の好ましい具体例に関して説明し、例示したが、当業者ならば本発明の精神および範囲から逸脱することなく種々の変形、変更および置き換えを行うことができることを理解するであろう。例えば、本明細書において前記されたような好ましい用量以外の有効量を、癌症状、または前記の本発明の化

合物に対する他の徴候に対して治療される哺乳類の応答性の変動の結果として適用してもよい。同様に、認められた特異な薬理学的応答は、選択される特定の有効化合物または医薬担体が存在するかどうか、ならびに用いられる製剤のタイプおよび投与様式に従い、また依存して変化してもよく、結果において期待されるかかる変動または差異は、本発明の目的および実施に従い意図されている。従って、本発明は以下に続く請求の範囲によってのみ限定され、かかる請求の範囲は合理的な限り広く解釈されることを意図する。



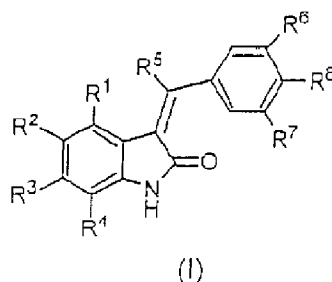
## 【手続補正書】

【提出日】平成12年5月25日(2000. 5. 25)

## 【補正内容】

## 請求の範囲

## 1. 式(I):



〔式中、

$R^1$  は、Hまたは所望により $R^2$ と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、このヘテロアリールもしくは複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであり、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の $R^9$ で置換されていてもよく(ここで、 $R^2$ および $R^9$ は下記の定義の通り)；

$R^2$ および $R^9$ は独立に、H、HET、アリール、 $C_{1-12}$ 脂肪族、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{11}COR^{11}$ 、 $-NR^{11}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{11}CONR^{12}R^{12}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ 、 $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$ であり、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、 $SO_2$ もしくは $NR^{12}$ から選択される1～2基の挿入を1個または2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくは $C_{1-12}$ 脂肪族は所望により1～3個の $R^{10}$ で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$ は所望により $R^3$ と結合して5～10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からな

る群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は1～3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～3個はNであって、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1～3個の $R^9$ で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は下記の定義に同じ)；

あるいは、 $R^2$ および $R^3$ は独立に、 $-R^{12}NH_2$ 、 $-R^{12}$ ハロゲン、 $-CO$   
 $R^{11}NR^{12}R^{11}$ 、 $-C(NH)R^{11}$ であり、ここで $R^{11}$ は下記の定義の通りであり、かつ、 $R^{12}$ は、H、 $C_{1-6}$ 脂肪族、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン、ア  
リールまたはHETであり、その $C_{1-6}$ 脂肪族は所望により1～3個のハロゲン  
またはOHで置換されていてもよく(ここで、HETは下記の定義の通り)；

$R^4$ は、H、ハロゲン、 $NO_2$ またはCNであり；

$R^5$ は、Hまたは所望により1～3個のハロ、ヒドロキシルもしくはアリール  
で置換されていてもよい $C_{1-12}$ 脂肪族であり；

$R^6$ および $R^7$ は独立に、ブromoまたはクロロであり；

$R^8$ はOHであり；

$R^9$ は各々独立に、ハロゲン、 $C_{1-12}$ 脂肪族、CN、 $-NO_2$ 、 $R^{10}$ 、 $-OR^{11}$   
、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-$   
 $NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2$   
 $R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-S$   
 $O_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ または $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$ (ここで、  
 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は下記の定義の通り)であり；

$R^{10}$ は各々独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-12}$ 脂肪族、アリールまたはHETであ  
り、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族は所望によりO、S、 $S(O)$ 、 $SO_2$ もしくは $NR^{11}$   
から選択される1～2基の挿入を有していてもよく、ここでその $C_{1-12}$ 脂肪族  
、アリールまたはHETは所望により1～3個のハロ、別のHET、アリー

ル、CN、 $-SR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$   
、 $-SO_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CO$   
 $N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}(NR^{12})NHR^{12}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$

、 $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^{12})_2$ で置換されていてもよく(ここで、HETおよび $\text{R}^{12}$ は下記の定義の通り)；

あるいは、 $\text{R}^{10}$ は各々独立に、 $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族、アリール、または所望により1～3個の $\text{NO}_2$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $-\text{R}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$ またはトリフルオロで置換されていてもよいHETであり、ここで $\text{R}^{12}$ はH、 $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲン、アリールまたはHETであり、その $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンまたはOHで置換されいてもよく(ここで、HETは下記の定義の通り)；

あるいは、 $\text{R}^{10}$ は各々、オキソ、シアノまたはアミノであり；

あるいは、 $\text{R}^9$ は各々、 $-\text{COR}^{10}$ (ここで、 $\text{R}^{10}$ はH、 $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族またはアミノである)であり；

$\text{R}^{11}$ は、Hまたは $\text{R}^{10}$ であり；

$\text{R}^{13}$ は、H、 $\text{C}_{1-12}$ 脂肪族またはHETであり、ここでその $\text{C}_{1-12}$ 脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく(ここで、HETは下記の定義の通り)；あるいは、 $\text{R}^{12}$ は $\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、ハロゲンまたはアリールであり；

HETは、ベンゾフラン、ベンゾキサゾール、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、インドール、インダゾール、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キノリン、キナゾリン、テトラヒドロフラン、テト

ラジン、テトラゾール、チオフェン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チアナфтаレン、チオピラン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5～10員の飽和または不飽和複素環であり；

あるいは、 $\text{R}^{12}$ は、 $(\text{R}^{11})_2\text{N}-\text{C}_{1-6}$ 脂肪族であり、ここで $\text{R}^{11}$ はH、 $\text{C}_{1-6}$

脂肪族、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub> 脂肪族、フェニル、フェニル-C<sub>1-6</sub> 脂肪族または HETであり、ここでHETはオキサゾール、ピリジン、テトラゾールまたはチアゾールである]

で示される化合物、およびそれらの医薬上許容される塩、または溶媒和物。

2.  $R^2$  および  $R^3$  が独立に、H、HET、アリール、C<sub>1-12</sub> 脂肪族、CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、 $R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{12}$ 、 $-NR^{10}COR^{11}$ 、 $-NR^{10}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{10}C(NR^{11})NHR^{12}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{11}R^{12}$ 、 $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $-OCONR^{11}R^{12}$ 、 $C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$  であり、ここでそのC<sub>1-12</sub> 脂肪族は、所望によりC(O)、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくは $NR^{12}$ から選択される1~2個の基の挿入を1~2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくはC<sub>1-6</sub> 脂肪族は所望により1~3個の $R^{10}$ で置換されていてもよく；かつ、 $R^9$ は所望により $R^1$ と結合して5~10員のアリール、ヘテロアリールもしくは複素環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリールもしくは複素環は1~3個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0~3個はNであって、そのヘテロ原子の0~1個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望により1~3個の $R^9$ で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ は下記の定義に同じ)；

$R^{10}$  が各々独立に、H、ハロゲン、C<sub>1-12</sub> 脂肪族、アリールまたはHETであり、ここでそのC<sub>1-12</sub> 脂肪族は所望によりO、S、S(O)、SO<sub>2</sub>もしくは $NR^{12}$ から選択される1~2基の挿入を有していてもよく、ここでそのC<sub>1-12</sub> 脂肪族、アリールまたはHETは所望により1~3個のハロ、別のHET、アリール、CN、 $-SR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}(NR^{12})NHR^{12}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ 、 $-OCON(R^{12})_2$ で置換されていてもよく(ここで、HETおよび $R^{12}$ は下記の定義の通り)；

$R^{12}$  が、H、 $C_{1-12}$  脂肪族またはHETであり、その $C_{1-12}$  脂肪族は所望により1～3個のハロゲンもしくはOHで置換されていてもよく（ここで、HETは下記の定義の通り）であり；かつ、

HET、 $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  および $R^{11}$  が請求項1の定義の通りである、請求項1記載の式（I）の化合物、ならびにそれらの医薬上許容される塩または溶媒和物。

3.  $R^1$  がHであるか、または所望により $R^2$  と結合して、下記でHETに関して定義されたような群から選択される縮合環を形成していてもよく、ここでその縮合環は所望により1～3個の $R^9$  により置換されていてもよく（ここで、 $R^2$  および $R^9$  は下記の定義の通り）；

$R^2$  および $R^3$  が独立に、H、HET、アリール、 $C_{1-6}$  脂肪族、CN、 $NO_2$ 、ハロゲン、 $R^{10}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{11}$ 、 $-R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$ 、 $-OCONR^{12}R^{11}$ 、 $-C(NR^{12})NR^{12}R^{11}$  であり、ここでその $C_{1-6}$  脂肪族は所望によりC(O)、O、S、S(O)、 $SO_2$ または $NR^{12}$  から選択される1～2基の挿入

を1または2個有していてもよく；そのHET、アリールもしくは $C_{1-6}$  脂肪族は所望により1～3個の $R^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$  は所望により下記にHETとして定義されている群から選択される縮合環を形成していてもよく、かつ、その縮合環は所望により1～3個の $R^9$  で置換されていてもよく（ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および $R^{12}$  は下記の定義の通り）；

$R^3$  が、Hまたは所望により1～3個のハロ、OHもしくはアリールで置換されていてもよい $C_{1-6}$  脂肪族であり；

$R^9$  が各々独立に、ハロ、 $C_{1-6}$  脂肪族、CN、 $-NO_2$ 、 $R^{10}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}COR^{11}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}CONR^{11}R^{12}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(NR^{12})NHR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2N$

$R^{12} R^{11}$ 、 $-OCONR^{12} R^{11}$  または  $C(NR^{12})NR^{12} R^{11}$  (ここで、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り) であり;

$R^{10}$  が各々独立に、H、ハロゲン、 $C_{1-6}$  脂肪族、アリールまたは HET であり、ここでその  $C_{1-6}$  脂肪族は所望により O、S、 $S(O)$ 、 $SO_2$  もしくは  $NR^{12}$  から選択される 1~2 基の挿入を有していてもよく、ここでその  $C_{1-6}$  脂肪族、アリールまたは HET は所望により 1~3 個のハロ、別の HET、アリール、 $CN$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-SO_2N(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}COR^{12}$ 、 $-NR^{12}CO_2R^{12}$ 、 $-NR^{12}CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}(NR^{12})NHR^{12}$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-CON(R^{12})_2$ 、 $-NR^{12}SO_2R^{12}$ 、 $-OCON(R^{12})_2$  で置換されていてもよく (ここで、HET および  $R^{12}$  は下記の定義の通り);

$R^{12}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、または HET であり、その  $C_{1-6}$  脂肪族は所望により 1~3 個のハロゲンもしくは OH で置換されていてもよく (ここで、HET は下記の定義の通り);

HET、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^{11}$  が請求項 1 の定義の通りである、請求項 2 記載の式 (1) の化合物、およびそれらの医薬上許容される塩または溶媒和物。

4.  $R^1$  が、H、または所望により  $R^2$  と結合して、縮合ピリジン、縮合トリアゾール、縮合チアゾール、または縮合アミノ置換チアゾールからなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、あるいは、 $R^1$  および  $R^2$  はメチル置換縮合ピリジンである縮合環を含んでなり;

HET が、ジオキシン、ジオキサン、ジオキソラン、ジチアン、ジチアジン、ジチアゾール、ジチオラン、フラン、イミダゾール、イミダゾピリジニル、モルホリン、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサチアゾール、オキサチアゾリジン、オキサジン、オキシアジアジン、ピペラジン、ピペリジン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラジン、チオフエン、チアジアジン、チアジアゾール、チアトリアゾール、チアジン、チアゾール、チオモルホリン、チオピラン、チオキソトリ

アジン、トリアジン、およびトリアゾールからなる群から選択される5または6員の飽和または不飽和ヘテロアリール環であり；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$  および  $R^{12}$  が請求項1～3のいずれか1項に記載の定義の通りであり；

$R^4$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および  $R^{11}$  が請求項1の定義の通りであり；かつ、

$R^5$  および  $R^9$  が請求項3の定義の通りである、請求項1～3のいずれか1項に記載の式(1)の化合物、およびそれらの医薬上許容される塩または溶媒和物。

5.  $R^1$  が、H、または所望により  $R^2$  と結合して5～6員のヘテロアリール環からなる群から選択される縮合環を形成していてもよく、そのヘテロアリール環は0～2個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子の0～2個はNであつて、そのヘテロ原子の0～2個はOもしくはSであり、かつ、その縮合環は所望

により1～3個の  $R^9$  で置換されていてもよく(ここで、 $R^2$  および  $R^9$  は下記の定義の通り)；

$R^2$  および  $R^3$  が独立に、H、HET、フェニル、 $C_{1-6}$  脂肪族、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{12}R^{11}$  であり、そのHET、フェニルもしくは  $C_{1-6}$  脂肪族は所望により  $R^{10}$  で置換されていてもよく；かつ、 $R^2$  は所望により  $R^3$  と結合して5員の複素環を形成していてもよく、その複素環は0～1個のヘテロ原子を有し、ここでそのヘテロ原子はNであつて、そのヘテロ原子の0～1個はOもしくはSであり、かつその縮合環は所望により  $R^9$  で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り)；

$R^4$  がHであり；

$R^5$  がHであり、

$R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  が請求項1の定義の通りであり；

$R^9$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、または  $-COR^{10}$  (ここで、 $R^{10}$  は下記の定義の通り)であり；

$R^{10}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族またはアミノであり；

$R^{11}$  がH、 $C_{1-6}$  脂肪族、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  脂肪族、フェニル、フェニル-C

$C_{1-6}$  脂肪族またはHETであり；

$R^{12}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  脂肪族または  $(R^{11})_2N-C$ ；

$C_{1-6}$  脂肪族であり；かつ、

HETがオキサゾール、ピリジン、テトラゾールおよびチアゾールからなる群から選択される複素環である、請求項1記載の式(1)の化合物、およびそれらの医薬上許容される塩または溶媒和物。

6.  $R^1$  がHであり；

$R^2$  および  $R^3$  が独立に、H、HET、フェニル、 $C_{1-6}$  脂肪族、シアノ、ハロゲン

ン、 $-COR^{11}$ 、または $-CONR^{12}R^{11}$ であり、そのHET、フェニルもしくは $C_{1-6}$  脂肪族は所望により  $R^{10}$  で置換されていてもよく(ここで、HET、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は下記の定義の通り)；

$R^4$  がHであり；

$R^5$  がHであり；

$R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  が請求項1の定義の通りであり；

$R^{10}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、オキソまたはシアノであり；

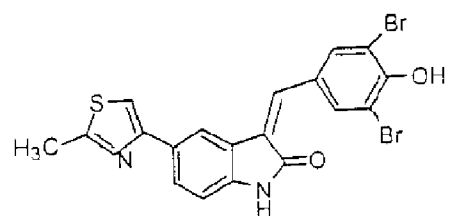
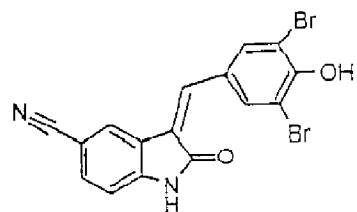
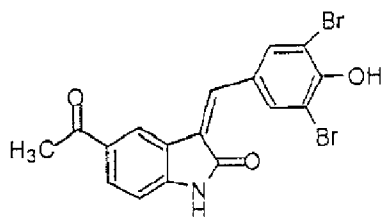
$R^{11}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、トリハロ- $C_{1-6}$  脂肪族、フェニルまたはニトロ置換フェニルであり；

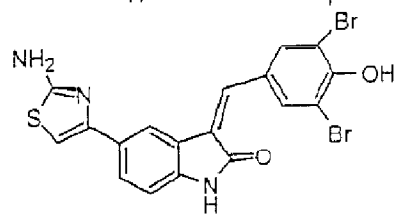
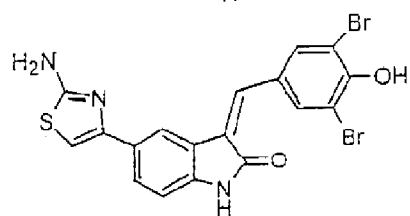
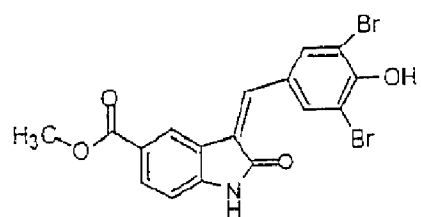
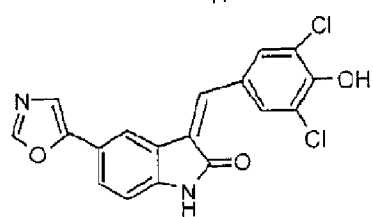
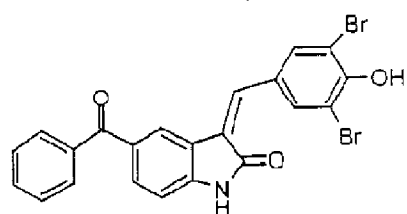
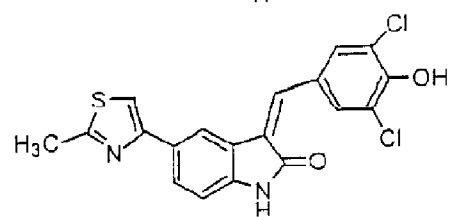
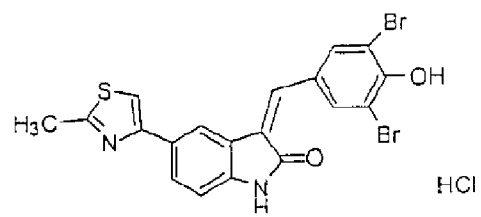
$R^{12}$  が、H、 $C_{1-6}$  脂肪族、ヒドロキシ- $C_{1-6}$  脂肪族であり；かつ、

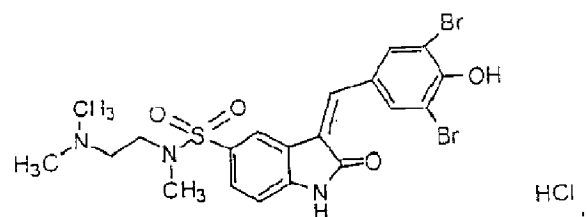
HETがチオフェンまたはピリジンである、請求項1記載の式(1)の化合物、およびそれらの医薬上許容される塩または溶媒和物。

7.

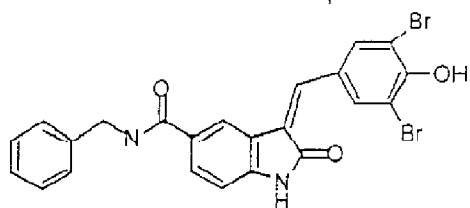
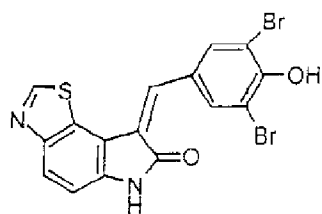
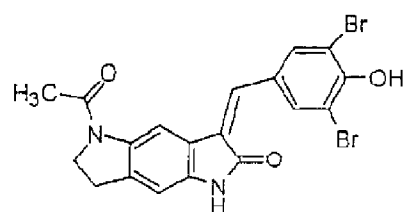
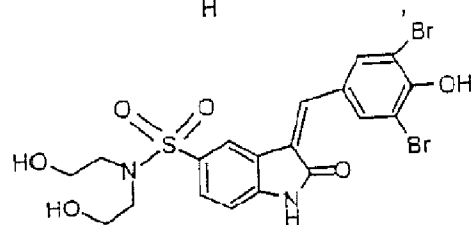
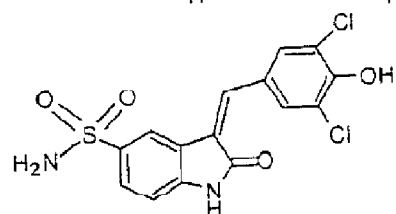
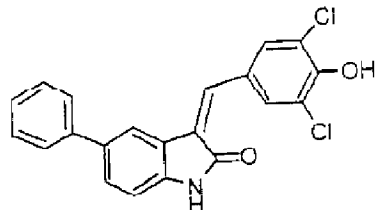


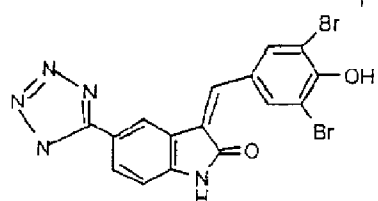
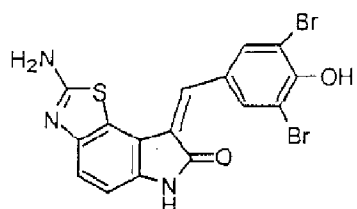
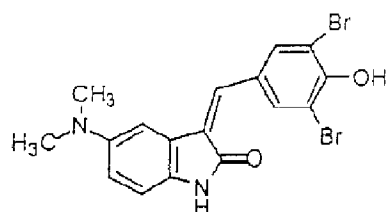




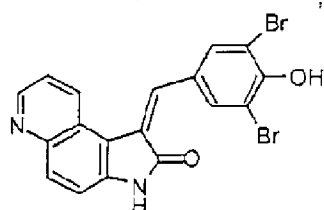


HCl



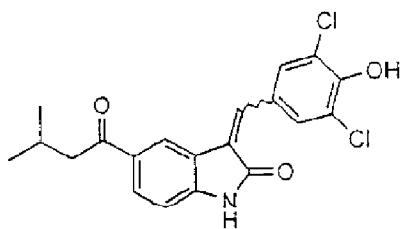
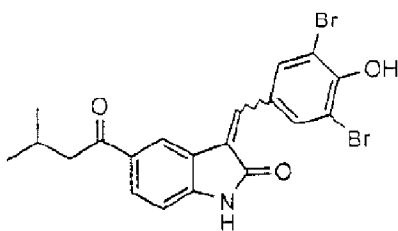


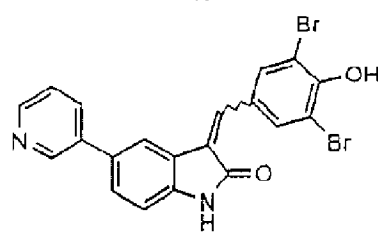
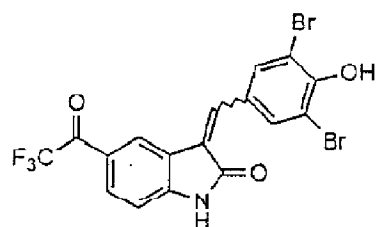
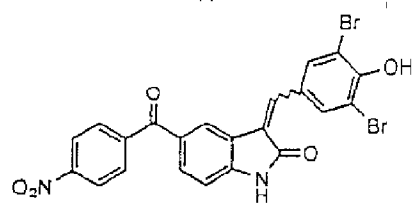
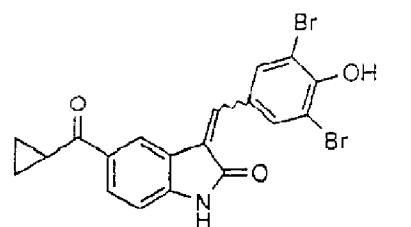
および



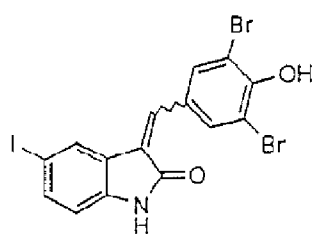
からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

8.

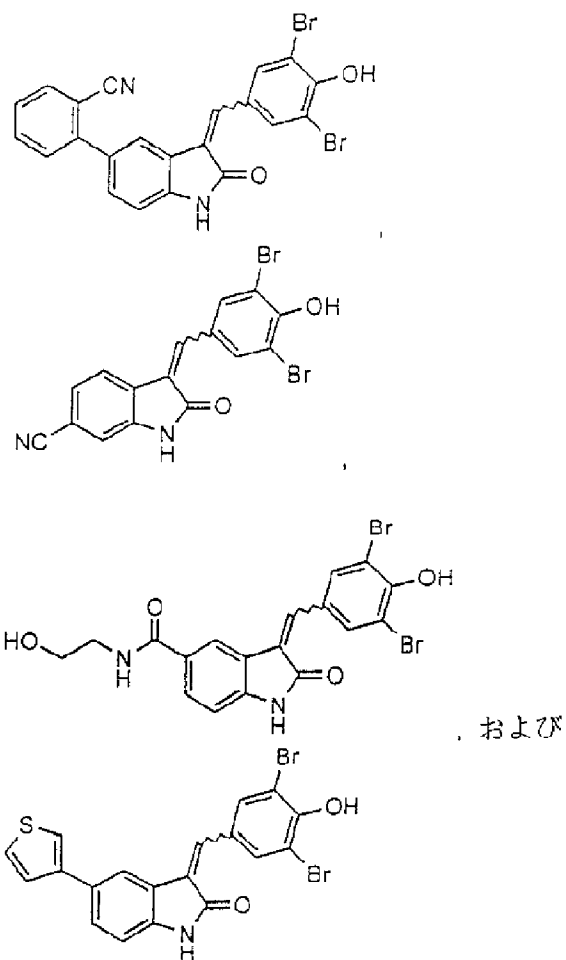




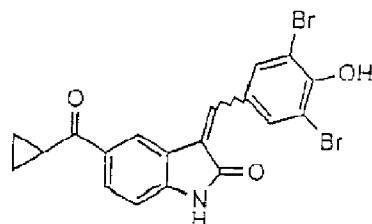
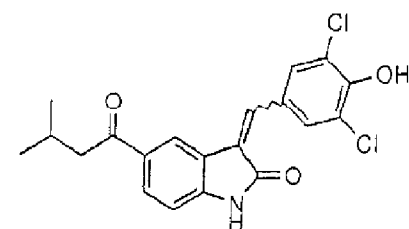
および



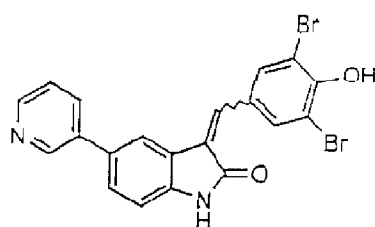
からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。



からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。



および



からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

11. 化合物3—(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシ-ベンジリデン)—5-ピリド-3-イル-1,3-ジヒドロインドール-2-オン、ならびにその医薬上許容される塩および溶媒和物。

12. E型幾何異性体である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

13. Z型幾何異性体である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

14. Z型幾何異性体とE型幾何異性体の混合物である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

15. キラル炭素原子を有し、右旋性である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

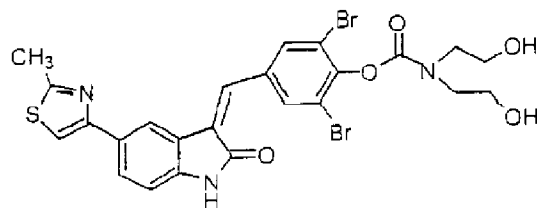
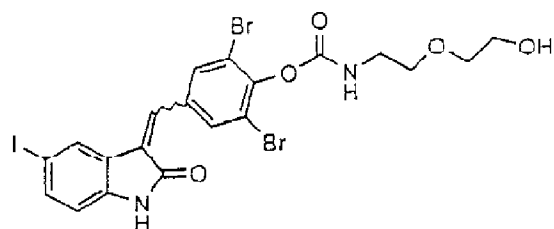
16. キラル炭素原子を有し、左旋性である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

17. キラル炭素原子を有し、右旋性と左旋性の混合物である、請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

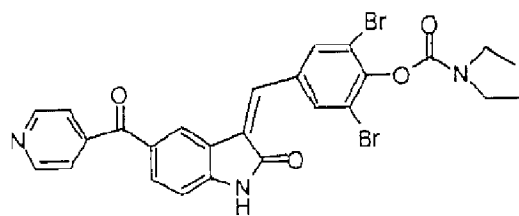
18. 生分解性エステル、生分解性アミド、生分解性カルバメート、生分解性カーボネートまたは生分解性ウレイドであり、前記生分解性機能が式(1)の化合物中 $R^8$ で表されるOH基と関連している、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物のプロドラッグ。

19. OH基がカルバモイル複合体と結合して生加水分解性カルバメートとなり、ここでそのカルバモイル複合体がジエチルアミノカルボニル、N-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、N,N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル、ヒドロキシエチルオキシエチルアミノカルボニル、4-モルホリノカルボニルおよび4-メチルー1-ピペラジニルカルボニルからなる群から選択される、請求項18記載のプロドラッグ。

20.



および



から選択される、請求項19記載のプロドラッグ。



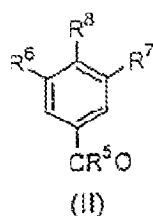
21. OH基がカルボネート複合体と結合して生加水分解性カルボネートとなり、ここでそのカルボニル複合体がフェニルメチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、およびピリジンメチルオキシカルボニルからなる群から選択される、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

22. OH基がエステル複合体と結合して生加水分解性エステルとなり、ここでそのエステル複合体が $\alpha$ -ブチルカルボニルオキシメチルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

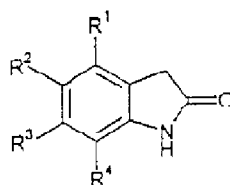
23. 治療に用いられる請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物。

24. 医薬上許容される担体と、医薬上有効な量の請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

25. 式 (II)



(式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は請求項1の定義に同じ) の化合物を、式 (II)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は請求項1の定義に同じ) の化合物と反応させることを含んでなる、請求項1記載の式 (I) の化合物の製造方法。

26. c R a f キナーゼによって媒介される疾患の治療のための医薬の製造における、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物の使用。

27. 腫瘍の増殖を阻害する、器官移植の拒絶反応を防ぐ、慢性的創傷を治

療する、または再狭窄、慢性関節リウマチ、血管形成、肝硬変、アテローム性動脈硬化症、腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、糸球体症、乾癬、真性糖尿病、炎症、および神経変性病からなる群から選択される病状を治療する医薬の製造における、請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物の使用。

28. c R a f 1キナーゼによって媒介される疾病を治療する方法であって、薬理学上有効な量の請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物をそれを必要とする哺乳類に投与する工程を含んでなる方法。

29. 腫瘍の増殖を阻害する、器官移植の拒絶反応を防ぐ、慢性的創傷を治療する、または再狭窄、慢性関節リウマチ、血管形成、肝硬変、アテローム性動脈硬化症、腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、糸球体症、乾癬、真性糖尿病、炎症、および神経変性病からなる群から選択される病状を治療する方法であって、薬理学上有効な量の請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物をそれを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/EP 98/04844		
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 C07D209/34 A61K31/40 C07D417/04 C07D471/04 C07D401/04 C07D413/04 C07D401/12 C07D401/06 C07D405/06 C07D417/06 C07D413/06 C07D403/06 C07D403/04 //(C07D471/04,221:00, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 25986 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24 July 1997 * page 32, compound 32 *	1
A	WO 96 40116 A (SUGEN, INC.) 19 December 1996 see claims	1, 27, 29
A	GB 2 306 108 A (MERCK & CO., INC.) 30 April 1997 see claims	1, 27, 29
--/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
26 November 1998		03/12/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818, D-68181 München 1, Germany Tel. (+49-89) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+49-89) 340-3016		Authorized officer Van Bijlen, H

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 98/04844

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 209:00), (C07D471/04, 235:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	W0 98 07695 A (SUGEN, INC.) 26 February 1998 * page 101, compound 18.5 and 8.8; page 144, compound 10723-A-4; page 145, compound 10723-B-4 and -C-4; page 146, compound 10723-D-4; page 147, compound 10723-F-4; page 148, compound 10723-G-4 * -----	1, 27, 29

☐ Further documents are listed in the continuation of box C☒ Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 1998

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2200 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 346-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 98/04844

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9725986 A	24-07-1997	AU 1398697 A	11-08-1997
		AU 1398797 A	11-08-1997
		CA 2214744 A	24-07-1997
		CA 2214759 A	24-07-1997
		EP 0815859 A	07-01-1998
		EP 0816338 A	07-01-1998
		HU 9800757 A	28-07-1998
		WO 9726242 A	24-07-1997
		NO 974280 A	11-11-1997
WO 9640116 A	19-12-1996	AU 6044196 A	30-12-1996
		BR 9606410 A	30-12-1997
		CA 2192797 A	19-12-1996
		EP 0769947 A	02-05-1997
		JP 10504323 T	28-04-1998
		NO 965377 A	12-02-1997
		US 5792783 A	11-08-1998
		US 5834504 A	10-11-1998
GB 2306108 A	30-04-1997	NONE	
WO 9807695 A	26-02-1998	AU 4155697 A	06-03-1998

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ページコード (参考)
A 6 1 K 31/4245		A 6 1 K 31/4245	
31/427		31/427	
31/429		31/429	
31/437		31/437	
31/4439		31/4439	
31/496		31/496	
31/53		31/53	
31/5377		31/5377	
A 6 1 P 1/16		A 6 1 P 1/16	
3/10		3/10	
7/02		7/02	
9/00		9/00	
9/10		9/10	
	1 0 1		1 0 1
13/12		13/12	
17/02		17/02	
17/06		17/06	
19/02		19/02	
25/00		25/00	
29/00		29/00	
	1 0 1		1 0 1
35/00		35/00	
37/06		37/06	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/04		C 0 7 D 401/04	
401/06		401/06	
401/12		401/12	
403/04		403/04	
405/06		405/06	
409/04		409/04	
409/06		409/06	
413/04		413/04	
413/06		413/06	
417/04		417/04	
417/10		417/10	
417/12		417/12	
471/04	1 0 2	471/04	1 0 2
	1 0 8		1 0 8 Q
487/04	1 3 7	487/04	1 3 7
	1 3 9		1 3 9
513/04	3 2 5	513/04	3 2 5

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW

(72) 発明者 デイビッド、ケンダル、ユング  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内

(72) 発明者 フィリップ、アンソニー、ハリス  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内

(72) 発明者 ロバート、ニール、ハンター、ザ、サード  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内

(72) 発明者 ジェイムズ、マービン、ビール  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内

(72) 発明者 スコット、ディッカーソン  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内

(72) 発明者 カレン、エリザベス、ラッキー  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、ファイブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェルカム、インコーポレーテッド内

(72)発明者 マイケル、ロバート、ビール  
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサ  
ーチ、トライアングル、パーク、ファイ  
ブ、ムーア、ドライブ グラクソ、ウェル  
カム、インコーポレーテッド内



(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2000-506537

(P2000-506537A)

(43)公表日 平成12年5月30日(2000.5.30)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
C 0 7 D 487/04	1 4 0	C 0 7 D 487/04	1 4 0
A 6 1 P 7/02		A 6 1 K 31/00	6 0 7 A
19/08			6 1 9 D
35/00			6 3 5
37/00			6 3 7
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 75 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願平9-533081  
(86) (22)出願日 平成9年3月5日(1997.3.5)  
(85)翻訳文提出日 平成10年9月14日(1998.9.14)  
(86)国際出願番号 P C T / E P 9 7 / 0 1 0 9 5  
(87)国際公開番号 W O 9 7 / 3 4 8 9 5  
(87)国際公開日 平成9年9月25日(1997.9.25)  
(31)優先権主張番号 6 9 4 / 9 6  
(32)優先日 平成8年3月15日(1996.3.15)  
(33)優先権主張国 スイス (CH)

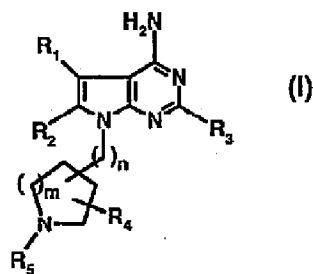
(71)出願人 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト  
スイス国, 4058 バーゼル, シュバルツバ  
ルトアレー 215  
(72)発明者 アルトマン, エーファ  
スイス, ツェーハー—4153ライナッハ, タ  
ネンベーク 5 番  
(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外 2 名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規なN-7-ヘテロサイクリル-ピロロ [2, 3-d] ピリミジンおよびこれらの使用

(57)【要約】

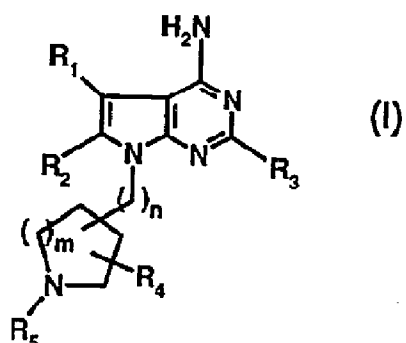
次式(I) :



(式中、 $R_1 \sim R_5$ 、 $m$ および $n$ は前記と同意義である)で表されるピロロ[2, 3-d]ピリミジンが開示される。該化合物は有用な薬剤特性を有し、特にタンパク質-チロシン-キナーゼ阻害剤として作用する。該化合物は、タンパク質-チロシン-キナーゼの抑制によって有利な影響を受ける温血動物の骨疾患や他の疾患の処置に使用することができる。

## 【特許請求の範囲】

## 1. 次式(I)：



(式中、 $R_1$  はアリールを示し、 $R_2$  と  $R_3$  は同時にもしくは相互に独立して水素原子、低級アルキルもしくはハロゲン原子を示し、 $R_4$  は水素原子、ヒドロキシ、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルオキシ低級アルケニル、非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニル、 $N$ －低級アルキルアミノカルボニルもしくは $N,N$ －ジ低級アルキルアミノカルボニルを示し、 $R_5$  は水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルもしくは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$  は1もしくは2を示し、 $n$  は0～6の数を示す)

で表される化合物または該化合物の塩。

2.  $R_1$  が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ －アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$  および  $R_3$  が同時にもしくは相互に独立して水素原子、低級アルキルもしくはハロゲン原子を示し、 $R_4$  が水素原子、ヒドロキシ、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキル、非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニル、 $N$ －低級アルキルアミノカルボニルまたは $N,N$ －ジ低級アルキルアミノカルボニルを示し、 $R_5$  が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$  が1または2を示し、 $n$  が0～4の数を示す請求項1記載の化合物または該化合物の塩。

3.  $R_1$  が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$  および  $R_3$  が水素原子を示し、 $R_4$  が水素原子、ヒドロキシ、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキル、非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニルまたはN,N-ジ低級アルキルアミノカルボニルを示し、 $R_5$  が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$  が1または2を示し、 $n$  が0～4の数を示す請求項1記載の化合物または該化合物の塩。

4.  $R_1$  が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$  および  $R_3$  が水素原子を示し、 $R_4$  が水素原子、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキルまたは非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニルを示し、 $R_5$  が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$  が1または2を示し、 $n$  が0または1を示す請求項1記載の化合物または該化合物の塩。

5.  $R_1$  が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$  および  $R_3$  が水素原子を示し、 $R_4$  が水素原子、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキルまたは非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニルを示し、 $R_5$  が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$  が1または2を示し、 $n$  が0を示す請求項1記載の化合物または薬学的に使用可能な該化合物

の塩。

6. 請求項1から5いずれかに記載の化合物および少なくとも1種の薬学的に使用可能なキャリアを含有する薬剤。

7. 人体もしくは動物体の治療的処置に使用するための請求項1から5いずれかに記載の化合物。

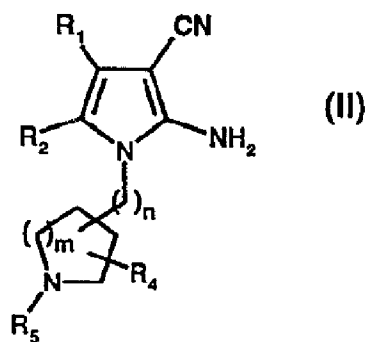
8. タンパク質—チロシン—キナーゼpp60<sup>c-src</sup>の活性抑制に影響される疾患の処置に使用するための請求項1から5いずれかに記載の化合物。

9. 製剤を製造するための請求項1から5いずれかに記載の化合物の使用。

10. タンパク質—チロシン—キナーゼpp60<sup>c-src</sup>の活性抑制に影響される疾患の処置用製剤を製造するための請求項1から5いずれかに記載の化合物の使用。

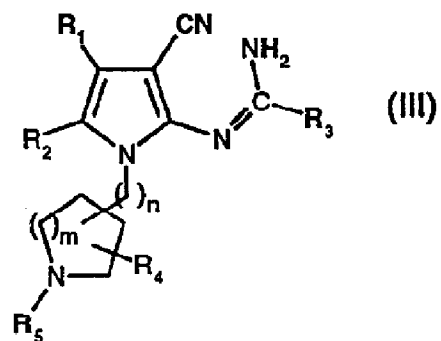
11. 下記の過程(a)、(b)、(c)または(d)を含む請求項1記載の化合物(I)の製造方法[この場合、所望により式(I)で表される不特定の化合物を式(I)で表される別の化合物に変換してもよく、および/または所望により得られる塩を遊離の化合物もしくは別の塩に変換してもよく、および/または、所望により得られる式(I)で表される遊離の塩形成性化合物を塩に変換してもよい]：

(a) 次式(II)：



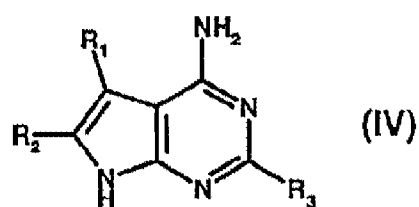
で表される化合物をピリミジン環の形成を伴う閉環反応に付す。

(b) 次式(III)：

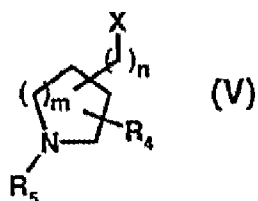


で表される化合物をピリミジン環の形成を伴う閉環反応に付す。

(c) 次式(IV) :



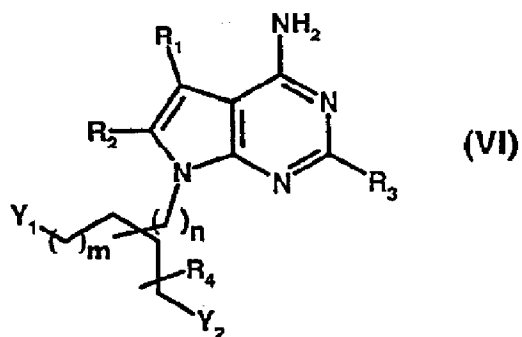
で表される化合物を次式(V) :



(式中、Xは脱離基を示す)

で表される化合物と反応させる。

(d) 次式(VI) :



(式中、Y<sub>1</sub> および Y<sub>2</sub> は適当な脱離基を示す)

で表される化合物を次式(VII) :



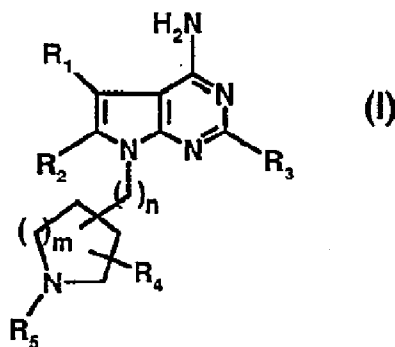
で表される化合物と反応させる。

## 【発明の詳細な説明】

新規なN-7-ヘテロサイクリル-ピロロ[2,3-d]

ピリミジンおよびこれらの使用

この発明は次式(I)：



(式中、R<sub>1</sub>はアリールを示し、R<sub>2</sub>とR<sub>3</sub>は同時にもしくは相互に独立して水素原子、低級アルキルもしくはハロゲン原子を示し、R<sub>4</sub>は水素原子、ヒドロキシ、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルオキシ低級アルケニル、非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニルもしくはN,N-ジ低級アルキルアミノカルボニルを示し、R<sub>5</sub>は水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルもしくは低級アルコキシカルボニルを示し、mは1もしくは2を示し、nは0～6の数を示す)

で表される化合物、これらの立体異性体、互変異性体および塩(特に、薬学的に許容される塩)、該化合物の製造法、該化合物を含有する製剤、人体もしくは動物体の治療処置のための該化合物の使用並びに該製剤の製造法に関する。

上記および下記において用いる一般的概念はこの出願においては特に次の意義を有する。

接頭辞「低級」は炭素原子数が7まで、特に6までの残基を示す。

低級アルキルは、例えば、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-プロピル、ネオペンチル、n-ヘキシルまたはn-ヘプチル、特にエチルもしくはメチルである。

低級アルキレンは、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、特にメチレンもしくはエチレンである。

アルキルおよびアルキレンは直鎖状もしくは分枝鎖状である。これらは低級アルキルまたは他の基(例えば、低級アルコキシ、低級アルキルカルボニル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルアミノカルボニル、ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルコキシ低級アルケニル等)の構成要素であって、非置換であってもよく、置換されていてもよく(置換基としてはハロゲン原子、ヒドロキシ、低級アルコキシ、トリフルオロメチルもしくはモルホリン-4-イルが例示される)、好ましくは非置換であるか、またはヒドロキシ、アミノ、N-低級アルキルアミノもしくはN,N-ジ低級アルキルアミノで置換される。

ハロゲン原子は、例えば、塩素原子、臭素原子またはフッ素原子であるが、ヨウ素原子であってもよい。

低級アルコキシは、例えば、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-アミルオキシ、イソアミルオキシ、好ましくはメトキシおよびエトキシである。

低級アルコキシカルボニルは低級アルキル-O-C(O)-を示し、例えば、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、n-アミルオキシカルボニル、イソアミルオキシカルボニル、好ましくはメトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルが挙げられる。

低級アルキルアミノとしてはn-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、i-プロピルアミノ、i-ブチルアミノ、好ましくはメチルアミノおよびエチルアミノが例示される。

ジ低級アルキルアミノとしてはジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ-n-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジ-n-ブチルアミノ、n-プロピル-n-ブチルアミノ、好ましくはジメチルアミノ、ジエチルアミノおよびメチルエチルアミノが例示される。

N-低級アルキルアミノカルボニルとしてはN-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-n-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモ



イル、好ましくはN-メチルカルバモイルおよびN-エチルカルバモイルが例示される。

N,N-ジ低級アルキルアミノカルバモイルとしてはN,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル、N,N-ジ-n-プロピルカルバモイル、N-メチル-N-イソプロピルカルバモイル、好ましくはN,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイルおよびN-メチル-N-エチルカルバモイルが例示される。

アリールは、例えば、非置換もしくは置換フェニルもしくはナフチルであって、フェニルとしては以下に例示する置換基で置換されたものが挙げられる。アリールは好ましくは非置換フェニルもしくは下記の群から選択される1個もしくは複数個、例えば、1～3個、特に1個もしくは2個の置換基を有するフェニルである：低級アルキル、ハロゲン-低級アルキル、(ヒドロキシもしくは低級アルカノイルオキシ)-低級アルキル、低級アルコキシ-低級アルキル、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)-低級アルコキシ-低級アルキル、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)-低級アルコキシ-低級アルキル、(アミノもしくは低級アルカノイルアミノ)-低級アルキル、低級アルキルアミノ-低級アルキル、ジ低級アルキルアミノ-低級アルキル；アザシクロアルキル-低級アルキル、例えば、(ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくはピロリジニル)-低級アルキル；アザヘテロアリール-低級アルキル、例えば、(イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピロリル)-低級アルキル、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)-低級アルキルアミノ-低級アルキル、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)-低級アルキルアミノ-低級アルキルアミノ-低級アルキル；アザシクロアルキル-低級アルキルアミノ-低級アルキル、例えば、(ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくはピロリジニル)-低級アルキルアミノ-低級アルキル；アザヘテロアリール-低級アルキルアミノ-低級アルキル、例えば、(イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピロリル)-低級アルキルアミノ-低級アルキル；メルカプト-低級アルキル、

低級アルキル—(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)—低級アルキル、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)—低級アルキル—(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)—低級アルキル、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)—低級アルキル—(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)—低級アルキル、カルボキシ—低級アルキル、低級アルコキシカルボニル—低級アルキル、アミノカルボニル—低級アルキル、N—低級アルキルアミノカルボニル—低級アルキル、N,N—ジ低級アルキルアミノカルボニル、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_3$ —アルキレンジオキシ、フェニル—低級アルコキシ、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)—低級アルコキシ、(アミノもしくは低級アルカノイルアミノ)—低級アルコキシ、低級アルキルアミノ—低級アルコキシ、ジ低級アルキルアミノ—低級アルコキシ;アザシクロアルキル—低級アルコキシ、例えば、(ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくはピロリジニル)—低級アルコキシ;アザヘテロアリール—低級アルコキシ、例えば、(イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピロリル)—低級アルコキシ;(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)—低級アルキルアミノ—低級アルコキシ、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)—低級アルキルアミノ—低級アルコキシ;アザシクロアルキル—低級アルキルアミノ—低級アルコキシ、例えば、(ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくはピロリジニル)—低級アルキルアミノ—低級アルコキシ;アザヘテロアリール—低級アルキルアミノ—低級アルコキシ、例えば、(イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピロリル)—低級アルキルアミノ—低級アルコキシ;(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)—低級アルコキシ—低級アルコキシ、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)—低級アルコキシ—低級アルコキシ、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)—低級アルキル—(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)—低級アルコキシ、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)

ミノ)ー低級アルキルー(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)ー低級アルコキシ、ヒドロキシスルホニルー低級アルコキシ、カルボキシー低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニルー低級アルコキシ、アミノカルボニルー低級アルコキシ、Nー低級アルキルアミノカルボニルー低級アルコキシ、N,Nージ低級アルキルアミノカルボニルー低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイルアミノ;アザシクロアルキル、例えば、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくはピロリジニル;アザヘテロアリール、例えば、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニルもしくはピロリル;メルカプト、低級アルキル(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)ー低級アルキルー(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)ー低級アルキルー(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)ー低級アルコキシー低級アルキルー(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)ー低級アルコキシー低級アルキルー(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)ー低級アルキルアミノー低級アルキルー(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)ー低級アルキルアミノー低級アルキルー(チオ、スルフィニルもしくはスルホニル)、カルボキシー低級アルキルチオ、低級アルコキシカルボニルー低級アルキルチオ、アミノカルボニルー低級アルキルチオ、Nー低級アルキルアミノカルボニルー低級アルキルチオ、N,Nージ低級アルキルアミノカルボニルー低級アルキルチオ、ハロゲン原子、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、Nー低級アルキルアミノカルボニル、Nー[(ヒドロキシ、低級アルコキシもしくは低級アルカノイルオキシ)ー低級アルキル]ーアミノカルボニル、Nー[(アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノもしくは低級アルカノイルアミノ)ー低級アルキル]ーアミノカルボニル;[アザシクロアルキルー低級アルキル]ーアミノカルボニル、例えば、

N—[(ビペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくはピロリジニル)—低級アルキル]—アミノカルボニル; [アザヘテロアリール—低級アルキル]—アミノカルボニル、例えば、N—[(イミダゾリル、トリアゾリル、ビリジル、ピリミジニルもしくはピロリル)—低級アルキル]—アミノカルボニル; N—(ヒドロキシスルホニル低級アルキル)—アミノカルボニル、N,N—ジ低級アルキルアミノカルボニル、シアノ、アミジノ、ホルムアミジノおよびグアニジノおよび、例えば、ニトロ、低級アルカノイルおよびベンゾリル。

例えば、ヒドロキシ—低級アルコキシ、アミノ—低級アルコキシ、ヒドロキシ—低級アルキルアミノ、アミノ—低級アルキルアミノ、ヒドロキシ—低級アルキルチオもしくはアミノ—低級アルキルチオのような基を有する置換基においては、両方のヘテロ原子がそれぞれ少なくとも2個の炭素原子によって相互に分離されているのが好ましい。即ち、低級アルキル部分は、両方のヘテロ原子間に少なくとも2個の炭素原子が介在するように選択するのが好ましい。

アザヘテロアリールは環原子数が3～8、特に5～7のものであり、該環原子の少なくとも1個はNである。アザヘテロアリールはさらに環ヘテロ原子、例えば、N、OもしくはSを有していてもよく、該原子はイミダゾリル、トリアゾリル、ビリジル、ピリミジニルもしくはピロリルに含まれる。

ビペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、トリアゾリルおよびピロリル等の残基は環窒素原子もしくは環炭素原子を介して結合していてもよい。ビリジルやピリミジニルのような残基は好ましくは炭素原子を介して結合する。

環窒素原子を介して結合したアザシクロアルキル残基は好ましいものであって、これらは周知のように、ビペリジノ、ピペラジノ、モルホノおよびピロリジノ等と呼ばれている。

式(I)で表される化合物およびこれらの塩は可能な異性体形態、例えば、立体異性体、ジアステレオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合形態で存在していてもよい。この場合、これらは純粋な異性体、例えば、純粋な鏡像体、純粋なジアステレオマーあるいは場合によっては純粋な互変異性体として得ることができ、適当な場合には、異性体混合物、例えば、ラセミ混合物もしくはジアステ

レオマー混合物で存在していてもよい。

式(I)で表される化合物の塩は特に薬学的に使用可能な塩であって、この種の塩としては、まず第1に次のものが挙げられる。適当な鉱酸(例えば、ハロゲン化水素酸、硫酸もしくはリン酸)との酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩およびリン酸塩等、適当な脂肪族もしくは芳香族スルホン酸もしくはN-置換スルファミン酸との塩、例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびN-シクロヘキシルスルファミン酸塩(シクラミン酸塩)、または強有機カルボン酸(例えば、低級アルカンカルボン酸および場合によっては不飽和もしくはヒドロキシル化脂肪族ジカルボン酸)との塩、例えば、酢酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸およびクエン酸塩等。

式(I)で表される化合物が酸性基を有する限り、塩基との対応する塩であってもよく、この種の塩としては次のものが例示される：対応するアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩もしくはマグネシウム塩等、薬学的に使用可能な遷移金属塩、例えば、亜鉛塩および銅塩等、アンモニアもしくは有機アミン、例えば、環状アミン、モノ低級アルキルアミン、ジ低級アルキルアミン、トリ低級アルキルアミン、例えば、ヒドロキシ低級アルキルアミン、例えば、モノヒドロキシ低級アルキルアミン、ジヒドロキシ低級アルキルアミンもしくはトリヒドロキシ低級アルキルアミン、ヒドロキシ低級アルキル-低級アルキルアミンもしくはポリヒドロキシ低級アルキルアミン。環状アミンは、例えば、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジンおよびピロリジン等である。モノ低級アルキルアミンとしてはエチルアミンやブチルアミンが例示され、ジ低級アルキルアミンとしてはジエチルアミンやジイソプロピルアミンが例示され、また、トリ低級アルキルアミンとしてはトリメチルアミンやトリエチルアミンが例示される。対応するヒドロキシ低級アルキルアミンとしてはモノエタノールアミン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミンが例示される。ヒドロキシ低級アルキル-低級アルキルアミンとしてはN,N-ジメチルアミノエタノールおよびN,N-ジエチルアミノエタノールが例示される。酸性基(例えば、カルボキシ基)と塩基性基(例えば、アミノ基)を有する式(I)で表される化

化合物は、例えば、内塩、即ち、両性イオン形態の塩として存在していてもよく、あるいは内塩として分子の一部として存在していてもよく、また、通常の塩として分子の別の部分として存在していてもよい。さらに、薬学的用途に適した塩類も包含されるが、これらの塩類は、例えば、遊離の化合物(1)およびこれらの薬学的に使用可能な塩の単離や精製に利用できる。

式(1)で表される化合物は有用な薬理学的特性を有する。特に、この種の化合物はタンパク質―チロシン―キナーゼpp60<sup>c-src</sup>の活性を抑制する(濃度:約0.001~約10 $\mu$ M)。この試験方法はK.ファーレイらによる文献[Anal. Biochem.、第203巻、第151頁~第157頁(1992年)]に記載されている。この場合、例えば、N. B. リドンらによる文献[Biochem. J.、第287巻、第985頁~第993頁(1992年)]に記載されているような精製酵素を使用する。

c-srcの除去をもたらすc-src遺伝子の適切な変化とタンパク質―チロシン―キナーゼpp60<sup>c-src</sup>の活性の抑制によって破骨細胞の骨吸収能が影響を受けることが知られている。遺伝子操作によるc-srcの除去については、例えば、P. ソリアノらの文献[Cell、第64巻、第693頁~第702頁(1991年)]を参照されたい。また、タンパク質―チロシン―キナーゼpp60<sup>c-src</sup>の活性抑制については、例えば、B. F. ボイスらの文献[J. Clin. Invest.、第90巻、第1622頁~第1627頁(1992年)]およびT. ヨネダらの文献[J. Clin. Invest.、第91巻、第2791頁~第2795頁(1993年)]参照されたい。

一般式(1)で表される化合物はタンパク質―チロシン―キナーゼpp60<sup>c-src</sup>に対する抑制作用に基づいて破骨細胞の骨吸収能を抑制する。このことは、例えば、ネズミの破骨細胞を用いるウシの皮質小骨板の所謂「骨薄片アッセイ(bone slice assay)」において約0.001~約10 $\mu$ Mで証明することができる。「骨薄片アッセイ」は、例えば、次の文献に記載されている: Biochem. Biophys. Res. Comm.、第188巻、第1097頁~第1103頁(1992年)。この場合、式(1)で表される化合物は生体外における小骨板に対する特徴的な吸収孔の生成を抑制する。

生体内、例えば、ラットの飛節(hock)モデルにおいて式(1)で表される化合物

のこのような効能を証明することができる。この試験においては、式(I)で表される化合物を体重1 kgあたり約1～約100 mgの濃度で1日1回経口投与することによって、ラットの卵巣摘出によってもたらされる骨損傷は3～4週間にわたって完全もしくは部分的に抑制される。「飛節モデル」は、例えば、Metab. Bone Dis.、第5巻、第177頁～第181頁(1984年)に記載されている。

式(I)で表される化合物の生体内での効能は無傷ラットにおけるカルシウム代謝によっても証明できる。この場合、試験物質を静脈内注射した後、1～4時間以内に急性低カルシウム血症が誘発される。この誘発は血漿中のカルシウム濃度の測定によって証明される。急性低カルシウム血症の観察は試験物質による骨吸収抑制の間接的証明として解釈できる。

従って、式(I)で表される化合物は、タンパク質チロシンキナーゼpp60<sup>c-src</sup>の活性抑制を必要とする疾患の処置に非常に適している。ここで特に例示すべき疾患は骨粗鬆症および破骨細胞による骨吸収がその経過において役割を果たす疾患、例えば腫瘍誘発性低カルシウム血症、パジェット病または骨転移の処置、関節や骨における炎症過程および軟骨組織における変性過程の処置を必要とする疾患である。さらに、式(I)で表される化合物は、タンパク質チロシンキナーゼpp60<sup>c-src</sup>の抑制を必要とする良性および悪性の腫瘍、例えば、乳癌(乳房癌)および腸癌(結腸癌)の処置にも有効である。該化合物は腫瘍退縮をもたらし、また、腫瘍転移と微小転移増加を阻止する。式(I)で表される化合物は心血管系障害、例えば、血栓症の処置にも有用である。

式(I)で表される化合物は非レセプタータンパク質チロシンキナーゼ、例えば、(a)srcファミリーのその他のキナーゼ、例えば、lckおよびfyn、(b)Ablキナーゼ並びに(c)ZAP70キナーゼ等の活性を抑制する。さらに、式(I)で表される化合物はレセプタータンパク質チロシンキナーゼ、例えば、(a)EGFファミリー、例えば、EGFレセプター、c-erbB2、c-erbB3およびc-erbB4および(b)PDGFファミリー、例えばPDGFレセプター、CSF-1、Kit、VEGFおよびFGF等の活性も抑制する。式(I)で表される化合物はこのような作用効果に基づき、例えば、炎症もしくは臓器移植における免疫調節および免疫系疾患の処置に使用できる。さらに、該化合物は

(高)増殖性疾患、例えば、乾癬、腫瘍、癌、白血病、線維症および再発狭窄症等の処置にも適している。さらにまた、式(1)で表される化合物は、少なくとも1種のタンパク質―チロシン―キナーゼによるシグナル伝達機構が含まれる中枢神経系または末梢神経系の疾患の処置にも使用できる。

好ましくは、本発明は式(1)において $R_1$ が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$ および $R_3$ が同時にもしくは相互に独立して水素原子、低級アルキルもしくはハロゲン原子を示し、 $R_4$ が水素原子、ヒドロキシ、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキル、非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニルまたはN,N-ジ低級アルキルアミノカルボニルを示し、 $R_5$ が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$ が1または2を示し、 $n$ が0～4の数を示す化合物および該化合物の塩に関する。

第一に、本発明は式(1)において $R_1$ が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$ および $R_3$ が水素原子を示し、 $R_4$ が水素原子、ヒドロキシ、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキル、非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニルまたはN,N-ジ低級アルキルアミノカルボニルを示し、 $R_5$ が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$ が1または2を示し、 $n$ が0～4の数を示す化合物および該化合物の塩に関する。

特に本発明は式(1)において $R_1$ が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C$



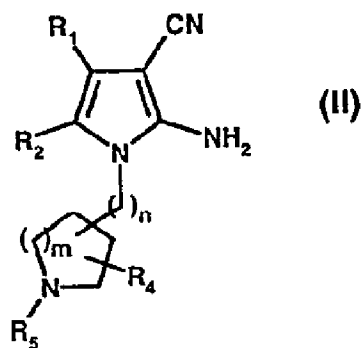
$C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$ および $R_3$ が水素原子を示し、 $R_4$ が水素原子、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキルまたは非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニルを示し、 $R_5$ が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$ が1または2を示し、 $n$ が0または1を示す化合物および該化合物の塩に関する。

就中、本発明は式(I)において $R_1$ が非置換フェニルまたは低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、低級アルコキシ、フェニル低級アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ -アルキレンジオキシ、シアノおよびハロゲン原子から成る群から選択される1個、2個もしくは3個の置換基によって置換されたフェニルを示し、 $R_2$ および $R_3$ が水素原子を示し、 $R_4$ が水素原子、非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキレンオキシ低級アルキルまたは非置換もしくは置換低級アルコキシカルボニルを示し、 $R_5$ が水素原子もしくは非置換もしくは置換低級アルキル、低級アルキルカルボニルまたは低級アルコキシカルボニルを示し、 $m$ が1または2を示し、 $n$ 0を示す化合物および薬学的に使用可能な該化合物の塩に関する。

特に好ましくは、本発明は後述の実施例に記載の特定の化合物および該化合物の塩に関する。

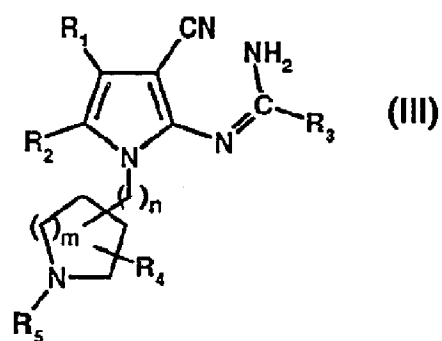
式(I)で表される化合物は自体公知の方法によって調製することができ、例えば、以下の製造法が(a)~(d)が例示される[この場合、所望により式(I)で表される不特定の化合物を式(I)で表される別の化合物に変換してもよく、および/または、所望により得られる塩を遊離の化合物もしくは別の塩に変換してもよく、および/または、所望により得られる式(I)で表される遊離の塩形成性化合物を塩に変換してもよい]。

(a)次式(II)：



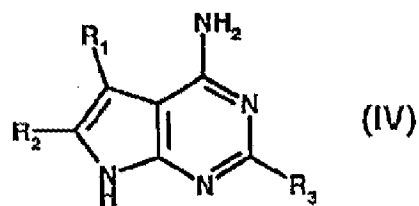
で表される化合物をピリミジン環の形成を伴う閉環反応に付す。

(b)次式(III)：

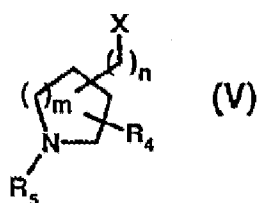


で表される化合物をピリミジン環の形成を伴う閉環反応に付す。

(c)次式(IV)：



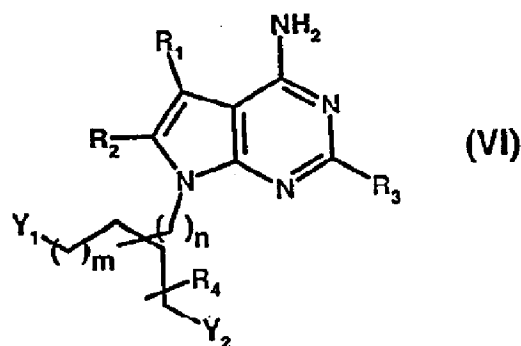
で表される化合物を次式(V)：



(式中、Xは脱離基を示す)

で表される化合物と反応させる。

(d)次式(VI)：



(式中、 $Y_1$  および  $Y_2$  は適当な脱離基、例えば、ハロゲン原子、特に塩素原子を示す)

で表される化合物を次式(VII)：



で表される化合物と反応させる。

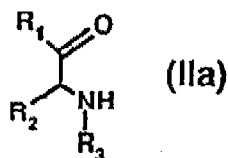
上記の方法(a)～(d)に関する以下の説明において、 $R_1 \sim R_3$  は特に言及しない限り、式(1)の場合と同じ意義を有する。

#### 方法(a)：

方法(a)による反応は2-アミノ-3-シアノ-ピロンから4-アミノ-ピロロ[2,3-d]ピリミジンへの自体公知の環化反応である[例えば、H. ビヒラー、Liebigs Ann.Chem.、第1485頁～第1505頁(1986年)参照]。環化反応としては、例えば、(1)ホルムアミドもしくは(2)1.オルト蟻酸トリアルキルエステル/2.アンモニアが問題となる。

ホルムアミドを用いる式(II)で表される化合物の環化は昇温下(例えば、160℃)において、好ましくは少量のジメチルホルムアミドと蟻酸を添加しておこなうのが有利である。式(II)で表される化合物とオルト蟻酸トリアルキルエステルから中間に生成する対応するアルコキシホルムイミダートへの反応は通常は高くない昇温下(例えば、80～120℃)においておこなう。アンモニアを用いる後者の環化は通常はオートクレーブを用いて昇温下(例えば、130℃)においておこなう。

式(II)で表される化合物は既知のピロール合成法によって調製するのが好ましい。該化合物は、例えば、次式(IIa)：



で表される化合物を、好ましくは塩基(例えば、ナトリウムエトキシド/エタノール)の存在下においてマロン酸ジニトリルと反応させることによって得られる。

。

式(IIa)で表される化合物は、例えば、化合物 $\text{R}_1\text{---C(=O)---CH(-R}_2\text{)---I}$  [IIa]はハロゲン原子を示す]、例えば、フェナシルブロミドもしくはフェナシルクロリドと化合物 $\text{H}_2\text{N---R}_3$ 、例えば、アニリンとの反応によって調製される。この場合、塩基、例えば、ナトリウムカーボネート/エタノールもしくはトリエチルアミン/トルオールの存在下でおこなうのが好ましい。

#### 方法(b)：

対応する4-アミノ-ピロロ[2,3-d]ピリミジンへの閉環反応は、例えば、適当な塩基、例えば、ナトリウムエトキシド/エタノールの存在下において、好ましくは昇温下(例えば、80℃)でおこなう[例えば、E. C. テイラーら、J. Amer. Chem. Soc.、第87巻、第1995頁~第2003頁(1965年)参照]。

式(III)で表されるアミジン化合物は、例えば、既知のアミジン合成法によって式(II)で表される対応するアミノ化合物から調製することができる。例えば、オルト蟻酸-トリエチルエステルを好ましくは昇温下で反応させ、次いでアンモニアを好ましくは室温下で反応させることによって得られる。

#### 方法(c)：

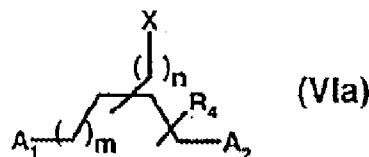
適当な脱離基は、例えば、ヒドロキシ化合物のメシレートもしくはトシレートおよびハロゲン原子である。式(IV)で表される適当なピロロ[2,3-d]ピリミジンは文献に記載の方法によって調製するか、または文献記載法に準拠して調製すればよい。式(IV)で表される化合物と式(V)で表される化合物との反応は自体公知の方法によっておこなえばよい。例えば、式(V)で表されるメシレートと式(IV)で表されるピロロ[2,3-d]ピリミジンを塩基、例えば、カルシウムカーボネートの存在下で反応させる。この反応は好ましくは昇温下、例えば、50℃~反

応混合物の還流温度、特に60～80℃において、好ましくは不活性な溶剤も

しくは溶剤混合物中でおこなう。この反応は、好適な方法においては、適当なクラウンエーテルの添加によって促進させることができる。別の方法においては、この反応は相間移動触媒を用いる自体既知の条件下でおこなわれる[E. V. デームロウおよびS. S. デームロウ著、「相間移動触媒」(第3版)、VCH社(ヴァインハイム)発行(1993年)]。式(IV)で表される反応成分と式(V)で表される反応成分は適当な不活性溶剤もしくは溶剤混合物に溶解させ、アルカリ水酸化物の濃厚水溶液(例えば、30%苛性ソーダ水溶液)を用いて第2相を形成させる。好ましくは、相間移動触媒、例えば、テトラブチルアンモニウムブロミドのような第4級ハロゲン化アンモニウムを添加する。

#### 方法(d)：

式(IV)で表される化合物とアミンとの反応は自体既知の方法によっておこなう。好ましくは、この反応は不活性溶剤もしくは溶剤混合物中において冷却下で周囲温度もしくは加熱温度～反応混合物の還流温度でおこない、特に、氷冷下で室温～還流温度でおこなう。場合によっては、この反応は溶剤の存在下もしくは不存在下においてポンベチューブ内でおこなう。式(IV)で表される化合物は、例えば、所望により保護された式(IV)で表される化合物と次式(VIa)で表される化合物との反応によって得ることができる：



式中、Xは適当な脱離基、例えば、メシレートもしくはトシレートを示し、A<sub>1</sub>およびA<sub>2</sub>は反応条件下では安定であって、反応後に容易にY<sub>1</sub>およびY<sub>2</sub>に変換し得る残基を示す。例えば、A<sub>1</sub>とA<sub>2</sub>はシリルエーテル残基、特にt-ブチルジメチルシリルエーテル残基であってよく、該残基は所望により保護された化合物(IV)と式(VIa)で表される化合物との自体既知の反応後に分解する。これによって所望により保護された一般式(VI)(式中、Y<sub>1</sub>およびY<sub>2</sub>はヒドロキシル残基を

示す)で表される化合物が得られる。これらのヒドロキシル残基は自体公知の

方法により別の脱離基、例えば、ハロゲン原子に変換することができる。所望により保護された式(IV)で表される化合物と式(VIa)で表される化合物との反応は、例えば、方法(c)において記載した式(IV)で表される化合物と式(V)で表される化合物との反応に準拠しておこなう。

式(I)で表される化合物は式(I)で表される別の化合物に変換することができる。従って、例えば、アリール残基R:中の置換基は自体既知の方法によって相互に変換することができる。

ハロゲン—低級アルキル、例えば、クロルメチルは、例えば、所望により置換された低級アルカノール、低級アルカンチオールもしくは低級アルキルアミンは求核置換反応によって反応させることができる。この場合、所望により置換された低級アルコキシ低級アルキル、低級アルキルチオ—低級アルキルもしくは低級アルキルアミノ—低級アルキルが得られる。

ヒドロキシを、例えば、所望により置換されたハロゲン低級アルカンと反応させることによって、所望により置換された低級アルコキシが得られる。ヒドロキシを、例えば、まず第一にジハロゲン—低級アルカン、例えば、1—ブロム—2—クロルエタンと反応させることによってΩ—ハロゲン—低級アルコキシが得られる。得られた生成物を前記の方法に準拠して、所望により置換された低級アルカノール、低級アルカンチオールもしくは低級アルキルアミンと求核置換反応によって反応させることによって、所望により置換された低級アルコキシ—低級アルコキシ、低級アルキルチオ—低級アルコキシもしくは低級アルキルアミノ—低級アルコキシが得られる。

ヒドロキシの場合に準拠して、メルカプトを上記段落に記載のようにしてアルキル化することができる。

低級アルキルチオ基は適当な酸化反応によって低級アルキルスルフィニル基および低級アルキルスルホニル基に変換することができる。

アミノ基とヒドロキシ基を既知の方法によってアシル化することによって、例えば、低級アルカノイルアミノ基および低級アルカノイルオキシ基が得られる。

カルボン酸残基は既知の誘導化法、例えば、エステル化法もしくはアミド化法によってカルボン酸誘導体、例えば、低級アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、N-低級アルキルアミノカルボニル、N,N-ジ低級アルキルアミノカルボニル、シアノまたはアミジノに変換することができる。逆にカルボン酸誘導体は、例えば、ケン化反応によって遊離のカルボン酸に変換することができる。

式(1)(式中、R<sub>2</sub>は水素原子を示す)で表される化合物はハロゲン化剤、例えば、N-ハロゲン-スクシンイミドを用いる反応によって式(1)(式中、R<sub>2</sub>はハロゲン原子を示す)で表される化合物に変換することができる。

残基R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>に含まれる置換基は自体既知の方法によって別の置換基に変換することができる。

従って、ヒドロキシ基は有機酸もしくは無機酸を用いてエステル化することができ、また、アルコールもしくは有機ハロゲン化物を用いてエーテル化することができ、さらに、還元反応で除去できる。

いずれかの中間体が反応を妨害する反応性基、例えば、カルボキシ基、ヒドロキシ基、メルカプト基またはアミノ基を有する場合には、これらの基は易分解性保護基によって一時的に保護することができる。適当な保護基の選択および該保護基の導入と除去は自体既知であり、例えば、J. F. W. マクオミー著、「有機化学における保護基」、ブレナム・プレス社(ロンドン、ニューヨーク)発行(1973年)に記載されているが、さらに、例えば、次の文献を参照されたい：T. W. グリーンおよびP. G. M. ウッツ著、「有機合成における保護基」、ウィリー社(ニューヨーク等)発行(1991年)；P. J. コシエンスキー著、「保護基」、チーメ社(ストウツガルト、ニューヨーク)発行(1994年)。

式(1)で表される化合物の塩は自体既知の方法で調製することができる。例えば、式(1)で表される化合物の酸付加塩は適当な酸または適当なイオン交換試薬を用いて処理することによって得られ、また、塩基含有塩は適当な塩基または適当なイオン交換試薬を用いて処理することによって得られる。式(1)で表される化合物の塩は常套法によって遊離の化合物(1)に変換することができる。即ち、酸付加塩は、例えば、適当な塩基性試薬または適当なイオン交換試薬を用いて処

理すればよく、また、塩基含有塩は、例えば、適当な酸または適当なイオン交換試薬を用いて処理すればよい。

化合物(1)の塩は自体既知の方法により化合物(1)の別の塩に変換させることができる。例えば、酸付加塩は、例えば、塩酸のような無機酸の塩を適当な金属塩、例えば、ナトリウム塩、バリウム塩または銀塩、例えば、酢酸銀を用いて適当な溶剤中で処理することによって別の酸付加塩に変換することができる。該溶剤中においては生成する無機塩は不溶性であって反応混合物から析出する。

調製法および反応条件に応じて、塩形成特性を有する化合物(1)は遊離形態または塩形態で得ることができる。

遊離形態の化合物(1)と塩形態の化合物(1)の間には密接な関係があるので、前述および後述の記載における遊離の化合物(1)およびこれらの塩は場合によっては対応する塩および遊離の化合物(1)であると理解するのが合理的かつ合目的である。

化合物(1)(塩形成性化合物の塩を含む)は水和物の形態であってもよく、および／または他の、例えば、所望により固体形態で存在する化合物の結晶化用溶剤を含有していてもよい。

化合物(1)およびこれらの塩は出発原料と製造法に応じて、可能な異性体形態またはこれらの混合形態で存在していてもよい。この場合、純粋な異性体、例えば、純粋なジアステレオマーとして得てもよい。これに対応して異性体混合物、例えば、ジアステレオマー混合物として存在していてもよい。製造法またはその他の条件に応じて遊離形態または塩形態の化合物(1)の異性体混合物は常套法によって構成成分に分離することができる。例えば、該成分の物理化学的特性の相違に基づき、分別結晶、蒸留および／またはクロマトグラフィー等の既知の方法によって分離することができるが、効能のある異性体を単離するのが有利である。

本発明には、上記の方法のいずれかの段階で中間生成物として得られる化合物から出発する実施態様および補足工程をおこなう実施態様または誘導体もしくは塩形態の出発原料、特に反応条件下で生成する化合物を用いる実施態様も包含さ



れる。

本発明方法においてはこの種の遊離形態もしくは塩形態の出発原料と中間生成物を使用するのが好ましく、これによって特に有用な前述の化合物(1)およびこれらの塩がはじめて得られる。化合物(1)およびこれらの塩を製造するための遊離形態もしくは塩形態の新規な出発原料と中間生成物、これらの使用およびこれ

らの製造法も本発明に包含される。この場合、可変基Rは化合物(1)の場合のような意義を有する。

本発明は化合物(1)とこれらの薬学的に使用可能な塩を、特に動物体もしくは人体の治療的処置用の薬学的製剤形態でアレルギー性の病状や疾患の処置に使用することおよびこの種の処置方法にも関する。

本発明は化合物(1)または薬学的に使用可能なこれらの塩を作用物質として含有する薬学的製剤および該製剤の製造法にも関する。この種の製剤は温血動物(特にヒト)に対して経腸投与(例えば、経口投与や経直腸投与)、非経口投与および局所投与によって使用される。この場合、この薬理学的作用物質は単独で配合してもよく、あるいは常套の薬学的助剤と共に配合してもよい。この種の製剤は該作用物質を、例えば、約0.001~100重量%、好ましくは約0.1~約50重量%含有する。

経腸投与および非経口投与用製剤の形態は、例えば、単位投与形態、例えば、糖衣錠、錠剤、カプセル、座剤およびアンプル等であってもよい。これらの形態の製剤は自体既知の方法、例えば、常套の混合法、顆粒化法、被覆法、溶解法および凍結乾燥法等によって調製される。経口投与用製剤は、作用物質を固体状キャリアー物質と混合し、得られた混合物を所望により顆粒化し、該混合物または顆粒を所望によるかもしくは必要に応じて適当な助剤を添加した後、錠剤または糖衣錠の芯に加工することによって調製される。

適当なキャリアー物質は特にフィラー、例えば、糖(例えば、ラクトース、サッカロース、マンニットもしくはソルビット)、セルロース調製品および/またはリン酸カルシウム、例えば、リン酸トリカルシウムもしくはリン酸水素カルシウム、結合剤、例えば、デンプンペースト(例えば、トウモロコシデンプン、コ

ムギデンプン、コメデンプンもしくはジャガイモデンプン)、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドン、および所望による崩壊剤、例えば、前記のデンプン、カルボキシメチルデンプン、架橋ビニルピロリドン、寒天、アルギン酸もしくはその塩、例えば、アルギン酸ナトリウム等である。助剤としてはまず第一に流動性調整剤および潤滑剤、例えば、ケイ酸、タルク、ステアリン酸もしくはその塩、例えば、ステアリン酸マグネシウムもし

くはステアリン酸カルシウム、および／まずポリエチレングリコールが挙げられる。糖衣錠の芯は適当な所望による耐胃液性の外被で被覆される。この場合、特に所望によるアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタンを含有する濃厚糖溶液、適当な有機溶剤もしくは溶剤混合物を溶媒とするラッカー溶液、または耐胃液性外被、適当なセルロース調製品、例えば、アセチルセルロースフタレートもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの溶液を用いてもよい。錠剤もしくは糖衣錠外被には種々の作用物質の投与を確認もしくは識別するために色素もしくは顔料を添加してもよい。

別の経口投与用製剤はゼラチン製ステックカプセルおよびゼラチンと可塑剤、例えばグリセリンもしくはソルビトールから成る軟質閉鎖カプセルである。ステックカプセルは、例えば、ラクトースのようなフィラー、デンプンのような結合剤、タルクやステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤および所望による安定剤から成る混合物を含有する顆粒形態の作用物質を有していてもよい。軟質カプセルの場合には、作用物質を適当な液体、例えば、脂肪油、パラフィン油または液状ポリエチレングリコールに溶解もしくは懸濁させるのが好ましく、また、所望により安定剤を添加してもよい。

経直腸投与用製剤としては、作用物質と座剤用基剤からなる座剤が例示される。座剤用基剤としては、例えば、天然もしくは合成のトリグリセリド、パラフィン系炭化水素、ポリエチレングリコールもしくは高級アルコールが適当である。さらに、作用物質と座剤用基剤を含有するゼラチン直腸カプセルを使用してもよ

い。基剤としては、例えば、液状トリグリセリド、ポリエチレングリコールおよびパラフィン系炭化水素が考慮される。

非経口投与に適した製剤としてはまず第一に次のものが挙げられる：水溶性の作用物質(例えば、水溶性塩)の水溶液、対応する油性の注射用懸濁液のような作用物質の懸濁液(この場合、脂肪油のような親油性溶剤もしくはビヒクル、例えば、ゴマ油もしくは合成脂肪酸エステル、例えば、エチルオレエートもしくはトリグリセリドを用いる)または水性の注射用懸濁液(この場合、増粘性物質、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビットおよび／またはデキストラン並びに安定剤が配合される)。

局所投与用製剤、例えば、皮膚の局所的処置用製剤としては次のものが例示される：ローション、クリームおよび軟膏、即ち、液状もしくは半固体状の水中油形エマルションもしくは油中水形エマルション、無水脂肪軟膏、泥膏、即ち、分泌物吸収性パウダー成分を含有するクリームおよび軟膏、膨脹性のゲル形成性物質から成る水性のもしくは低含水量のもしくは無水のゲル、泡沫剤、即ち、エーロゾル状態で圧力容器から投与される水性の水中油形エマルション、並びに水性エタノール基剤を含有するチンキ剤(保存料のような常套の助剤を含有していてもよい)。局所投与用製剤は自体既知の方法に従って作用物質を薬学的助剤と混合させて該作用物質を基剤(必要な場合には基剤の一部)に溶解もしくは懸濁させることによって調製される。作用物質が液状相に溶解されたエマルションを調製するには、通常は乳化前に作用物質を該液状相に溶解させる。作用物質がエマルション中に懸濁された懸濁液を調製するには、乳化後に作用物質を基剤の一部と混合させ、次いで残りの配合成分を添加する。

作用物質の配合量は種々の要因、例えば、作用物質の効能と作用時間、処置される疾患の程度と症状、投与方法、温血動物の種、性別、年齢、体重および／または温血動物の個々の状態等によって左右される。普通の場合、体重が約75kgの温血動物に、例えば、経口投与するときの1日あたりの配合量は約1～約1000mg、特に約5～約200mgである。これらの量の作用物質は1回で投与するか、または数回に分けて投与してもよく、その投与量は例えば、10～100mg

である。

上述の本発明を以下の実施例によって説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。これまでの記載および以下の記載においては、特に言及しない限り、次の略号を使用する：Smp. (融点)、Std. (時間)、CDCl<sub>3</sub> (ジュウテロクロホルム)、DMSO-d<sub>6</sub> (ヘキサジュウテロジメチルスルホキシド)、CD<sub>3</sub>OD (ジュウテロメタノール)。

実施例1： 5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

N-[3-シアノ-4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロル-2-イル]

ホルムアミジン4.3gをエタノール150ml中に懸濁させた後、ナトリウムメチラート0.3gを添加した。還流を1時間おこなった後、反応混合物を室温まで冷却し、生成物を濾取した(Smp. 260~261°C)。

a) N-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-アセトアミド：

フェナシルアミンヒドロクロリド25.0g、トリエチルアミン40.5mlおよび無水酢酸27.6mlをテトラヒドロフラン150ml中に懸濁させた。この懸濁液を室温で2.5時間攪拌し、反応混合物を濾過処理に付した後、テトラヒドロフランを回転エバポレーターを用いて除去した。残渣をジエチルエーテルから晶出させた(Smp. 95~96°C)。

b) 2-アミノ-4-フェニル-1H-ピロル-3-カルボニトリル：

ナトリウム0.9gをエタノール100mlに溶解させ、この溶液にマロン酸ジニトリル2.6gを添加した。55°Cで攪拌を30分間おこなった後、N-(2-オキソ-2-フェニル-エチル)-アセトアミド7.0gを添加し、この混合物を55°Cで2時間攪拌した。反応混合物を氷中へ注ぎ、生成物を濾取した、<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)：10.4 (s, 1H)、7.6-7.1 (m, 5H)、6.62 (s, 1H)、5.75 (s, 2H)。

c) N-[3-シアノ-4-(4-メトキシ-フェニル)-1H-ピロル-2-イル]-ホルムアミジン：

2-アミノ-4-フェニル-1H-ピロル-3-カルボニトリル6.0gをオル

ト蟻酸トリエチルエステル80mlに溶解させ、この溶液を140℃で1時間攪拌した。オルト蟻酸トリエチルエステルを高真空下で除去し、残渣をアンモニアを飽和させたメタノールに溶解させ、この溶液を室温で24時間攪拌し、反応混合物を濾過処理に付した。生成物はエタノールから再結晶させた(Smp. 238~239℃)。

実施例2: 5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン

ナトリウムメチラート0.43gをエタノール100mlに溶解させ、この溶液にN-[3-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロル-2-イル]ホルムアミジン5.0gを添加し、1時間還流させ、反応混合物を室温まで冷却し、

生成物を沈澱させた後、濾取した(Smp. 249~250℃)。

a) 2-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-エタノン:

3-メトキシアセトフェノン10mlをジエチルエーテル10mlに溶解させ、この溶液を5℃まで冷却し、アルミニウムトリクロリド0.2gを添加し、この混合物を5℃で5分間攪拌した後、臭素3.9mlを0~5℃で滴下し、攪拌を0~5℃でさらに1時間おこなった。反応混合物を酢酸エチル中に注ぎ、次いで、水、塩化アンモニウム飽和溶液および飽和食塩水を用いて順次洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、酢酸エチルを回転エバポレーターを用いて除去した。生成物はエーテル/石油エーテルから再結晶させた(Smp. 64~65℃)。

b) 2-アジド-1-(3-メトキシフェニル)-エタノン:

2-ブロモ-1-(4-メトキシフェニル)-エタノン12.0gおよびトリカブリンメチルアンモニウムクロリド(Aliquot 366) 1.0gをトルエン300mlに加え、これに、水40mlにナトリウムアジド13.6gを溶解させ溶液を滴下し、50~55℃で攪拌を1時間おこなった。反応混合物を室温まで冷却させ、水性相を分離させてトルエンを用いて抽出した。有機相を一緒にして水洗し、乾燥後、溶剤を回転エバポレーターを用いて除去した。フラッシュクロマトグラフィー(溶離液: ジエチルエーテル/石油エーテル)によって油状生成物を得た。<sup>1</sup>

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 7.5 – 7.1 (m, 4H)、4.55 (s, 2H)、3.9 (s, 3H)。

c) 2-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)エタノンヒドロクロリド:

2-アジド-1-(4-メトキシフェニル)エタノン7.7gおよび4N塩酸12mlをメタノール150mlに溶解させ、Pd/C(10%)触媒1.5gを用いて標準圧下での水素化反応を1時間おこなった。水素化溶液を濾過処理に付し、濾液を蒸発乾燥させた。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm): 8.5 (s, ブロード, 2H)、7.6 – 7.3 (m, 4H)、4.5 (q, 2H)、3.8 (s, 3H)。

d) N-2-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]アセトアミド:

2-アミノ-1-(3-メトキシフェニル)エタノンヒドロクロリド7.60g、

トリエチルアミン10.5mlおよび無水酢酸7.1mlをテトラヒドロフラン60mlに懸濁させ、室温で攪拌を2時間おこなった。この懸濁液を濾過処理に付し、濾液を蒸発乾燥させた。残渣を酢酸エチルで抽出した後、水洗した。有機相を硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、溶剤を回転エバポレーターを用いて除去した。結晶性残渣をエーテルを用いて処理した。Smp.: 109 ~ 110°C。

e) 2-アミノ-4-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロル-3-カルボニトリル:

ナトリウム0.71gをエタノール100mlに溶解させ、マロン酸ジニトリル2.03gを添加した。55°Cで30分間攪拌をおこなった後、N-2-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]アセトアミド6.38gを添加し、攪拌をさらに2時間おこなった。反応混合物を氷中に注ぎ、生成物を濾取した。Smp. 117 ~ 119°C。

f) N-[3-シアノ-4-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロル-2-イル]ホルムアミジン:

2-アミノ-4-(3-メトキシフェニル)-1H-ピロル-3-カルボニトリル5.30gをオルト蟻酸トリエチルエステル50mlに溶解させ、140°Cで1

時間攪拌した。オルト蠟酸トリエチルエステルを高真空下で除去し、残渣をアンモニア飽和メタノールに溶解させ、室温で20時間攪拌した後、濾過処理に付した。生成物はエタノールから再結晶させた。Smp. : 188~190℃。

実施例3 : 5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

2-アミノ-4-(4-ベンジルオキシフェニル)-1H-ピロル-3-カルボニトリル15.2gをオルト蠟酸トリエチルエステル200mlに溶解させ、140℃で1時間攪拌した。オルト蠟酸トリエチルエステルを高真空下で除去し、残渣をアンモニア飽和メタノールに溶解させ、室温で20時間攪拌した。懸濁液を濾過処理に付し、紫色結晶をメタノールを用いて強く洗浄した。Smp. : 220℃ (分解)。

a) 1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノン :

4-ヒドロキシアセトフェノン50.0gと炭酸カリウム76.0gをアセトン600mlに加えた懸濁液にベンジルブロミド48mlを滴下し、還流を20時間おこなった。反応混合物を濾過処理に付し、濾液を蒸発乾燥させ、残渣を石油エーテルで浸漬した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 7.55 (m, 5H)、7.46 (m, 6H)、7.17 (ddd, 1H)、5.11 (s, 2H)、2.57 (s, 3H)。

b) 2-ブロモ-1-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノン :

臭化銅173gを酢酸エチル580mlに懸濁させ、加熱還流した。1-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノンのクロロホルム(330ml)溶液を40分間かけて滴下し、攪拌下で2時間還流した。懸濁液を室温まで冷却して濾過した。濾液を蒸発乾燥させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液 : ジクロロメタン/石油エーテル(1 : 1)]処理によって精製した。Smp. 58~59℃。

c) 2-アミノ-1-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノンヒドロクロリド :

2-ブロモ-1-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノン50.0gをクロロホルム1リットルに溶解させ、室温で20時間攪拌した。生成物を濾取し、エタノール(300ml)/濃塩酸(100ml)に溶解させ、攪拌下で還流を2時間おこ

なった。反応混合物を室温まで冷却し、生成物を濾取した。Smp. : 237~240℃(分解)。

d) N-2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-オキソエチル]アセトアミド:

2-アミノ-1-(4-ベンジルオキシフェニル)エタノンヒドロクロリド28.2gをテトラヒドロフラン300mlに懸濁させ、トリエチルアミン28.2mlおよび無水酢酸11.5mlを添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌させた後、濾過処理に付し、母液を回転エバポレーターを用いて蒸発乾燥させた。残渣を石油エーテル含有ジエチルエーテルを用いて処理した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 7.8(d, 2H)、7.4(m, 5H)、7.02(d, 2H)、6.6(t, 1H)、5.18(s, 2H)、4.7(d, 2H)、2.1(s, 3H)。

e) 2-アミノ-4-(4-ベンジルオキシフェニル)-1H-ピロル-3-カルボニトリル:

ナトリウム1.5gをエタノール300mlに溶解させ、この溶液にマロン酸ジニトリル4.5gを添加し、40℃で30分間攪拌した後、N-2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-オキソエチル]アセトアミド16.1gを添加した後、攪拌を40℃でさらに18時間おこなった。反応混合物を室温まで冷却させ、生成物を濾取した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 10.3(s, 1H)、7.48(d, 2H)、7.35(m, 5H)、7.0(d, 2H)、6.4(s, 1H)、5.7(s, 2H)、5.1(s, 2H)。

上記の実施例に準拠し、所定の置換アセトフェノン誘導体を用いて対応する以下のピロロポリイミジンを調製した。

実施例4: 5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン、Smp. : 278-281℃。

実施例5: 5-(3-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン、Smp. 241-243℃。

実施例6: 5-(3-フルオロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン



実施例 7 : 5-(4-フルオロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 8 : 5-(3-クロロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 9 : 5-(4-クロロフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 10 : 5-(3-ブロモフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 11 : 5-(4-ブロモフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 12 : 5-p-トルイル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 13 : 5-m-トルイル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 14 : 5-(4-トリフルオロメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例 15 : 5-(3-トリフルオロメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

G.L. ベーカーらの次の文献の記載に従って(2R/4S)-4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルおよび(2R/4S)-4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルを調製した: J.Org.Chem., 第46巻、第2954頁(1981年)。

実施例 16 : (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン0.5

40g、炭酸カリウム0.70gおよび18-クラウン-6-エーテル0.670gをジメチルホルムアミド5mlに懸濁させ、70℃で15分間攪拌した後、(2R/4S)-4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル0.420gを添加し、混合物を70℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却して濾過処理に付した後、酢酸エチルを用いて抽出した。この酢酸エチル溶液を3回水洗し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、溶剤を回転エバポレーターを用いて除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液：酢酸エチル/石油エーテル(10:1)]によって精製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 8.30(s, 1H)、7.50-7.30(m, 5H)、6.95(s, 1H)、5.5(m, 1H)、5.22(s, 2H)、4.62-4.42(m, 1H)、4.24(q, 2H)、4.12-3.80(m, 2H)、2.75(m, 1H)、2.50(m, 1H)、1.48(s, 9H)、1.30(t, 3H)。

実施例17： (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

(2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例16)0.500gを無水テトラヒドロフラン5mlに溶解させ、4M塩酸のジエチルエーテル溶液を添加し、室温で3時間攪拌した。生成物を濾取し、高真空下で乾燥させることによって標記化合物のジヒドロクロリドを得た。Smp. : 176~178℃。

実施例18： (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

(2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例16)0.200gをジエチルエーテル15mlに溶解させ、0℃まで冷却し、メタノール0.03mlと水素化ホウ素リチウム0.015g

を添加した後、攪拌下で還流を2時間おこなった。反応混合物に塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させた後、溶剤を回転エバポレーターを用いて除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液：ジクロロメタン/メタノール(10 : 0.4)]によって精製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>; ppm) : 8.31 (s, 1H)、7.5 (m, 5H)、6.92 (s, 1H)、5.5 (m, 1H)、5.20 (s, 2H)、4.3 (m, 1H)、3.9 (m, 1H)、3.8 (m, 1H)、2.5 (m, 1H)、2.22 (m, 1H)、1.88 (s(ブロード), 1H)、1.48 (s, 9H)。

実施例19 : (2R/4S)-4-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-2-イル]メタノール  
(2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例18)0.080gをテトラヒドロフラン1mlに溶解させ、4M塩酸のジエチルエーテル8mlを加え、室温で2時間攪拌した。生成物を濾取し、高真空下で乾燥させることによって標記化合物のジヒドロクロリドを得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 8.42 (s, 1H)、7.88 (s, 1H)、7.50 (m, 5H)、5.52 (m, 1H)、4.05 (m, 1H)、3.75 (m, 1H)、

3.58 (m, 1H)、2.52 (m, 1H)、2.41 (m, 1H)。

実施例20 : (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

(2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル0.050gをメタノール5mlに溶解させ、Pd/C(10%)触媒0.010gを用いる標準圧下での水素化反応を18時間おこなった。触媒を濾去し、濾液を蒸発乾燥させ、残渣をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液：ジクロロメタン/メタノール(10 : 0.4)]によって精

製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 8.32 (s, 1H)、7.32-7.25 (m, 3H)、6.95 (d, 2H)、6.88 (d, 1H)、5.5 (m, 1H)、5.20 (s, 2H)、4.62-4.48 (m, 1H)、4.25 (m, 3H)、4.19 (m, 1H)、2.75 (m, 1H)、2.52 (m, 1H)、1.48 (s, 9H)、1.25 (t, 3H)。

a) (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-tert-ブチルエステル-2-エチルエステル :

実施例16に準拠して5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン(実施例3)および(2R/4R)-4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-tert-ブチルエステル-2-エチルエステルから調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 8.30 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 7H), 7.08 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.60-5.42 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.96-3.75 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.28 (t, 3H)。

実施例21 : (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-

2-カルボン酸-エチルエステル

(2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-tert-ブチルエステル-2-エチルエステル0.183gをテトラヒドロフラン3mlに溶解させ、4M塩酸のジエチルエーテル20mlを添加し、室温で攪拌を16時間おこなった。得られた懸濁液を濾過処理に付し、生成物をジエチルエーテルで洗浄することによって標記化合物のジヒドロクロリドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 9.8 (s(ブロード), 1H), 8.5 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 5.6 (m, 1H), 4.9 (dd, 1H), 4.49 (q, 2H), 3.9 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.28 (t, 3

H)。

実施例22： (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例20に準拠して(2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 10.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.0-3.62 (m, 4H), 2.5 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.5 (s, 9H)。

a) (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例18に準拠して(2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例20a)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.32 (s, 1H), 7.5-7.3 (m, 7H), 7.1 (d, 2H), 6.9 (s, 1H), 5.5 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.98-3.70 (m, 4H), 2.5 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.5 (s, 9

H)。

実施例23： (2R/4S)-4-[4-アミノ-7-(5-ヒドロキシメチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-フェノール

(2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル0.034gをメタノール5mlに溶解させ、Pd/C(10%)触媒0.010gを用いる標準圧下での水素化反応を17時間おこなった。触媒を濾去し、濾液を蒸発乾燥させ、残渣をジエチルエーテルを用いて処理した。<sup>1</sup>H-NMR(C

$D_2O$ , ppm) : 8.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 5.62 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.00 – 3.88 (m, 4H), 2.60 (m, 2H)。

a) (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-2-カルボン酸-エチル  
エ1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例18に準拠して(2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例20a)から調製した。 $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ , ppm) : 8.52 (s, 1H), 7.52 – 7.32 (m, 7H), 7.1 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.62 – 4.42 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.95 – 3.70 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

b) (2R/4S)-{4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-2-イル}-メタノール :

(2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル0.100gをテトラヒドロフラン4mlに溶解させ、4M塩酸のジエチルエーテル10mlを添加し、室温で攪拌を1時間おこなった。生成物

を濾取して高真空下で乾燥させることによって標記化合物のジヒドロクロリドを得た。

$^1H$ -NMR( $CD_3OD$ , ppm) : 8.4 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.5 – 7.10 (m, 9H), 5.65 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.00 – 3.65 (m, 4H), 2.60 (m, 2H)。

実施例24 : (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2,2-ジメチルプロピオニル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル

(2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-  
 ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニ  
 ル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル0.130gをメタノール8ml  
 に溶解させ、Pd/C(10%)触媒0.030gを用いる標準圧下での水素化反応  
 を1時間おこなった。触媒を濾去し、濾液を蒸発乾燥させ、残渣をフラッシュク  
 ロマトグラフィー[溶離液：ジクロロメタン/メタノール(10:0.4)]によつ  
 て精製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.2(s, 1H), 7.55-7.3  
 0(m, 6H), 6.15(s(ブロード), 2H), 5.99(m, 1H), 4.62(m, 1H), 4.  
 30-3.98(m, 4H), 2.78(m, 1H), 2.30(m, 1H), 1.22(t, 3H),  
 1.10(m, 9H)。

a) (2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル  
 -ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸  
 -1-tert-ブチルエステル-2-エチルエステル

カルボベンズオキシイミダゾリド(Z-イミダゾール)1.51gをジクロロメタ  
 ン30mlに溶解させ、この溶液を0℃まで冷却させた後、トリエチルオキソニウ  
 ムテトラフルオロボレート1.41gを添加し、攪拌を0℃で1時間おこなった後  
 、室温でさらに3時間おこなった。次いで、(2R/4S)-4-(4-アミノ-  
 5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)ピロリジン-1,2-ジ  
 カルボン酸-1-tert-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例16)0.56  
 0gを添加し、室温で攪拌を20時間おこなった。反応混合物をジクロロメタン  
 150mlで抽出し、硫酸水素ナトリウムの飽和溶液で2回、水で2回および塩化  
 ナ

トリウムの飽和溶液で1回それぞれ処理した。有機相を硫酸ナトリウムを用いて  
 乾燥させ、濾過処理に付した後、溶剤を回転エバポレーターを用いて除去した。  
 残渣をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液：ジクロロメタン/石油エーテル(  
 8:2)]によって精製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.70(s, 1H), 7.50-7.32(m, 10H), 7.  
 23(s, 1H), 5.55(m, 1H), 5.08(s, 2H), 4.48(m, 1H), 4.25-

4.10 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.22 (t, 3H)。

Z-イミダゾール[CAS-Reg-Nr.: 22129-07-3]は次の文献の記載に従ってZ-クロリドとイミダゾールから調製した: B. E. ワトキンスおよび H. ラボボルト, J. Org. Chem., 第47巻、第4471頁~第4477頁(1982年)。

b) (2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニル-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル:

実施例19に準拠して(2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニル-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルから標記化合物のヒドロクロリドを得た。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60-7.30 (m, 10H), 5.80 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 1.32 (t, 3H)。

c) (2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニル-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオン)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル:

(2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニル-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステルヒドロクロリド0.250gをテトラヒドロフラン/ジメチルホルムアミド(1:1)4mlに懸濁させ、この懸濁液にトリエチルアミン0.140mlおよび

ピバロイドクロリド0.06mlを添加し、室温で攪拌を3時間おこなった。反応混合物を酢酸エチルを用いて抽出し、水洗を3回おこなった。有機相を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、溶剤を回転エバポレーターを用いて除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー[溶離液: ジクロロメタン/メタノール(10:0.2)]によって精製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.75 (s, 1H), 7



. 52—7.31 (m, 10H), 7.09 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.40—4.20 (m, 2H), 4.12 (q, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.30—1.18 (m, 12H)。

実施例24の手順に準拠して以下の実施例25～29の化合物を調製した。

実施例25: (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(3,3-ジメチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.28 (s, 1H), 7.5—7.35 (m, 5H), 6.9 (s, 1H), 5.70 (s (ブロード), 2H), 5.55 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.3—4.2 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.2 (q, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.01 (s, 9H)。

実施例26: (2R/4S)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-1-(3,3-ジメチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.30 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.40 (s (ブロード), 2H), 4.80 (m, 1H), 4.30 (m, 3H), 3.95 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.22 (q, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.02 (s, 9H)。

実施例27: (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-t-ブトキシアセチルピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.3 (s, 1H), 7.5—7.35 (m, 5H), 7.0 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.32—4.00 (m, 6H), 2.78 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.10 (s, 9H)。

実施例28: (2R/4S)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2-t-ブトキシカルボニ

ルアミノ-3-メチル-ペンタノイル)-ピロリジン-2-カル  
ボン酸エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>, ppm) : 8.30 (s, 1H), 7.50-7.32 (m, 5H), 6.9 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.27 (m, 3H), 4.75 (m, 1H), 4.42-4.03 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.39-1.28 (m, 5H), 1.10 (m, 1H), 0.9 (d, 3H), 0.8 (t, 3H)。

実施例29 : (2R/4S)-1-(2-アミノ-3-メチル-ペンタノイル)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 8.50 (s, 1H), 8.20 (s (ブロード), 2H), 7.80 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 5H), 5.55 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.38-3.90 (m, 4H), 3.00 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.25 (t, 3H), 1.0 (m, 1H), 0.90 (d, 3H), 0.70 (t, 3H)。

実施例30 : (2R/4S)-1-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン

実施例24に準拠して(2R/4S)-{7-[1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5-ヒドロキシメチル-ピロリジン-3-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-カルバミン酸-ベンジルエステルから調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCI<sub>3</sub>, ppm) : 8.3 (s, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H), 6.9 (s, 1H), 2H), 5.55 (m, 1H), 5.20 (s (ブロード), 4.75 (m, 1H), 4.18-3.70 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.70 (s (ブロード), 1H), 1.00 (s, 9H)。

a) (2R/4S)-{7-[1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5-ヒドロ

キシメチル-ピロリジン-3-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-カルバミン酸-ベンジルエステル :

実施例18に準拠して(2R/4S)-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-エチルエステル(実施例24c)から調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.72(s, 1H), 7.50-7.30(m, 10H), 7.02(s, 1H), 5.59(m, 1H), 5.08(s, 2H), 4.75(m, 1H), 4.20-3.70(m, 4H), 2.51(m, 1H), 2.25(m, 1H), 1.75(s(ブロード), 1H), 1.12(s, 9H)。

実施例30の手順に準拠して以下の実施例31~34の化合物を調製した。

実施例31: (2R/4S)-1-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-ブタン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.30(s, 1H), 7.5-7.34(m, 5H), 6.97(s, 1H), 5.52(m, 1H), 5.28(s, 2H), 4.71(m, 1H), 4.35(m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.95-3.70(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.20(q, 2H), 1.02(s, 9H)。

実施例32: (2R/4S)-1-{4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル}-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル}-3,3-ジメチル-ブタン-1-オン

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.15(s, 1H), 7.30(d, 2H), 7.15(s, 1H), 6.88(d, 2H), 5.51(m, 1H), 4.50(m, 1H), 4.10-3.60(m, 4H), 2.70-2.50(m, 2H), 2.25(q, 2H), 0.99(s, 9H)。

実施例33: (2R/4S)-1-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル]-2-t-ブトキシ-エタノン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.70(s, 1H), 7.50-7.40(m, 5H),

7.10 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.10 (s, 9H)。

実施例34: (2R/4S)-2-アミノ-1-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル]-3-メチル-ペンタン-1-オン-ジヒドロクロライド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.70-2.52 (m, 2H), 1.40 (m, 1H), 1.10 (t, 3H), 0.80-0.68 (m, 5H)。

実施例35: (2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例16に準拠して(2R/4S)-4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルおよび5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン(実施例1)から調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.30 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 5.52 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.30-4.08 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.30 (t, 3H)。

実施例36: (2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例17に準拠して(2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例35)から調製した。<sup>1</sup>H-N

MR (CD<sub>3</sub>OD, ppm) : 8.40 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 5.70 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 1.27 (t, 3H)。

実施例37 : (2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例18に準拠して(2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例35)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 8.30 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

実施例38 : (2R/4R)-4-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)]-メタノール

実施例19に準拠して(2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例37)から調製した。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, ppm) : 8.42 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 5.80 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 5H), 2.70 (m, 1H), 2.45 (m, 1H)。

実施例39 : (2R/4R)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例20に準拠して(2R/4S)-4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルおよび5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン(実施例3)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>

$\delta$ , ppm) : 8.30 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (d, 2H), 5.49 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.28—4.02 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.22 (t, 3H)。

実施例40 : (2R/4R)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例21に準拠して(2R/4R)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例39)から調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm) : 8.32 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 5.65 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.02—3.88 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.32 (t, 3H)。

実施例41 : (2R/4R)-4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-2-ヒドロキシ-メチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例22に準拠して(2R/4R)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルから調製した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm) : 8.12 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.98 (d, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

実施例42 : (2R/4R)-4-[4-アミノ-7-(5-ヒドロキシメチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-フェノール

実施例23に準拠して(2R/4R)-4-[4-アミノ-5-(4-ベンジルオ

キシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル-2-ヒドロキシ-

メチル-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.32(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.30(d, 2H), 6.92(d, 2H), 5.65(m, 1H), 4.02-3.80(m, 2H), 2.80(m, 1H), 2.45(m, 1H)。

実施例43: (2R/4R)-4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル

実施例24に準拠して(2R/4R)-4-(4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステルから調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.22(s, 1H), 7.60-7.40(m, 5H), 7.33(s, 1H), 5.52(m, 1H), 4.68(t, 1H), 4.50(m, 1H), 4.20(q, 2H), 3.98(t, 1H), 2.90(m, 1H), 2.31(m, 1H), 1.30(m, 12H)。

実施例44: (2R/4R)-1-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル]-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン

実施例30に準拠して(2R/4R)-{7-[1-(2,2-ジメチル-プロピオニル)-5-ヒドロキシメチル-ピロリジン-3-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}-カルバミン酸-ベンジルエステルから調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.3(s, 1H), 7.52-7.40(m, 5H), 7.05(s, 1H), 2H), 5.30(s, 2H), 5.20(m, 1H), 5.30(s(ブロード), 2H), 4.50(m, 2H), 3.90(m, 1H), 3.75-3.65(m, 2H), 2.70(m, 1H), 2.20(m, 1H), 1.30(s, 9H)。

実施例45: 3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジ

ン-7-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステ  
ル

実施例16に準拠して5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4

-イル-アミン(実施例1)および3-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロ  
リジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル[CAS Reg.Nr.: 103057  
-45-0]から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.32(s, 1H), 7.  
51-7.35(m, 5H), 6.99(s, 1H), 5.50(m, 1H), 5.18(s, 2H), 3.  
.98-3.40(m, 4H), 2.49(m, 1H), 2.25(m, 1H), 1.45(s, 9H)。

実施例46: 5-フェニル-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,  
3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例17に準拠して3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピ  
リミジン-7-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施  
例45)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.58(s, 1H), 8.  
10(s, 1H), 7.58-7.38(m, 5H), 5.60(m, 1H), 3.86-3.30(m  
, 4H), 2.52(m, 1H), 2.38(m, 1H)。

実施例47: (2R/4R)-2-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,  
3-d]ピリミジン-7-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピロリ  
ジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例16に準拠して5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4  
-イル-アミン(実施例1)および(2S/4R)-4-ヒドロキシ-2-(トルイ  
ル-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエ  
ステルから調製した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.30(s, 1H), 7.50-7.38(m, 5H), 6.  
92(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.60-4.32(m, 4H), 4.10(m, 1H), 3.  
.60(m, 1H), 3.40(m, 1H), 1.49(s, 9H)。

(2S/4R)-4-ヒドロキシ-2-(トルイル-4-スルホニルオキシメチ  
ル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルは次の文献の記載に従っ  
て調製した: T.ナカムラら、J.Org.Chem.、第57巻、第3783頁~第37



89頁(1992年)。

実施例48: (3R/5S)-5-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イルメチル)-ピロリジン-3-オール

実施例17に準拠して(2S/4R)-2-(4-アミノ-5-フェニル-ピロ

ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例47)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.58 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 (m, 5H), 4.75 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.82 (m, 1H)。

実施例49: (2R/4R)-2-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例16に準拠して5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン(実施例1)および(2R/4R)-4-(t-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-(トルイル-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリドン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.31 (s, 1H), 7.52-7.32 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

(2R/4R)-4-ヒドロキシ-2-(トルイル-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル[CAS-Reg. Nr.: 141850-54-6]は次の文献の記載に従って調製した: T. ナカムラら、J. Org. Chem., 第57巻、第3783頁~第3789頁(1992年)。この化合物とt-ブチルジメチルシリルクロリドとの反応によって(2R/4R)-4-(t-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-(トルイル-4-スルホニルオキシメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルを調製した。

実施例50: (3R/5R)-5-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イルメチル)-ピロリジン-3-オール

実施例17に準拠して(2R/4R)-2-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イルメチル)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例49)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.60 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55-7.36 (m, 5H), 4.70 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.

80 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)。

実施例16に準拠して5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン(実施例1)および4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル、4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルまたは3-(トルイル-4-スルホニル)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから以下の実施例51~54の化合物を調製した。

実施例51: 3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.20 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56-7.24 (m, 5H), 5.5 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.45 (d, 9H), 0.95 (m, 3H)。

実施例52: 4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.40 (m, 5H), 5.08 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.45 (d, 9H), 1.30 (m, 3H)。

実施例53: 4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジ

ン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエス  
テル

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>,ppm): 8.31(s, 1H), 7.50-7.30(m, 5H), 7.01(s, 1H), 5.15(s, 2H), 4.90(m, 1H), 4.35(m, 2H), 3.0(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.50(s, 9H)。

実施例54: 3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジ

ン-7-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエス  
テル

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>,ppm): 8.31(s, 1H), 7.52-7.32(m, 5H), 7.02(s, 1H), 5.20(s, 2H), 4.80(m, 1H), 4.30(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.30(m, 1H), 3.00(m, 1H), 2.23(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.49(s, 9H)。

実施例55: 3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジ

ン-7-イル)-ペピリジン-2-カルボン酸-エチルエステル  
-ジヒドロクロリド

実施例17に準拠して3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例51)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.18(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.52-7.40(m, 5H), 5.00(m, 1H), 4.78(m, 1H), 4.50-4.37(m, 2H), 3.60(m, 2H), 3.60(m, 2H), 2.78(m, 2H), 2.48(m, 1H), 2.28(m, 1H), 1.20(t, 3H)。

実施例56: 4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジ

ン-7-イル)-ピペリジン-2-カルボン酸-エチルエステル  
-ジヒドロクロリド

実施例17に準拠して4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例52)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD,

ppm) : 8.41 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 5H), 5.50 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 0.98 (t, 3H)

。

実施例57 : (5-フェニル-7-ビペリジン-4-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン)-4-イル-アミン-ジヒドロクロリド

実施例17に準拠して4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ビペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例53)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 8.51 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 5H), 5.00 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.18 (m, 2H)。

実施例58 : (5-フェニル-7-ビペリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン)-4-イル-アミン-ジヒドロクロリド

実施例17に準拠して3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ビペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例54)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 8.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 5H), 5.20 (m, 1H), 3.51 – 3.30 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.30 – 1.89 (m, 4H)。

実施例16に準拠して5-(3-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(4-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンから実施例59～62の化合物を調製した。

実施例59 : 4-[4-アミノ-5-(4-メトキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例60 : 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例 6 1 : 3-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 8.32 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.10-6.86 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.01-3.82 (m, 2H), 3.69-3.48 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。

実施例 6 2 : 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 8.31 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.72-3.51 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

実施例 20/21 に準拠して 5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは 5-(3-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび 3-(トルオール-4-スルホニルメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから実施例 6 3 および 6 4 の化合物を調製した。

実施例 6 3 : 5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン-ジヒドロクロライド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 8.52 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52-7.32 (m, 7H), 7.18 (d, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.34 (m, 1H)。

実施例 6 4 : 5-(3-ベンジルオキシフェニル)-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン-ジヒドロクロライド

イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン-ジ  
ヒドロクロライド

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 8.52(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.50-7.28(m, 6H), 7.18-7.05(m, 3H), 5.55(m, 1H), 5.15(s, 2H), 3.80(m, 1H), 3.61(m, 2H), 3.38(m, 1H), 2.56(m, 1H), 2.37(m, 1H)。

実施例20/20aに準拠して5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび3-(トルオール-4-スルホニルメチル)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから実施例65の化合物を調製した。

実施例65: 3-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-カルボン  
酸-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.52(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.28(d, 2H), 6.89(d, 2H), 6.09(s; ブロード), 2H), 5.28(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.62-3.40(m, 3H), 2.38(m, 2H), 1.42(s, 9H)。

実施例21に準拠して3-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例65)から実施例66の化合物を調製した。

実施例66: 4-(4-アミノ-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-フェノール-ジヒドロクロ  
ライド

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.99(s; ブロード), 1H), 8.50(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.30(d, 2H), 6.90(d, 2H), 5.58(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.49(m, 3H), 3.31(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.30(m, 1H)。

実施例24に準拠して4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1

—t—ブチルエステル—2—エチルエステル(実施例59)から実施例67～70の化合物を調製した。

実施例67： 4—[4—アミノ—5—(4—メトキシ—フェニル)—ピロロ[2,3—d]ピリミジン—7—イル]—1—(3,3—ジメチルブチル)—ピロリジン—2—カルボン酸—エチルエステル

実施例68： 4—[4—アミノ—5—(3—メトキシ—フェニル)—ピロロ[2,3—d]ピリミジン—7—イル]—1—(3,3—ジメチルブチル)—ピロリジン—2—カルボン酸—エチルエステル

実施例69： 4—[4—アミノ—5—(4—メトキシ—フェニル)—ピロロ[2,3—d]ピリミジン—7—イル]—1—(2—アミノ—3—メチル—ペタノイル)—ピロリジン—2—カルボン酸—エチルエステル

実施例70： 4—[4—アミノ—5—(3—メトキシ—フェニル)—ピロロ[2,3—d]ピリミジン—7—イル]—1—(2—アミノ—3—メチル—ペンタノイル)—ピロリジン—2—カルボン酸—エチルエステル

実施例30に準拠して4—[4—アミノ—5—(4—メトキシ—フェニル)—ピロロ[2,3—d]ピリミジン—7—イル]—ピロリジン—1,2—ジカルボン酸—1—t—ブチルエステル—2—エチルエステル(実施例59または実施例60)から実施例71および72の化合物を調製した。

実施例71： 1—{4—[4—アミノ—5—(4—メトキシ—フェニル)—ピロロ[2,3—d]ピリミジン—7—イル]—2—ヒドロキシ—メチル—ピロリジン—1—イル}—3,3—ジメチル—ブタン—1—オン

実施例72： 1—{4—[4—アミノ—5—(3—メトキシ—フェニル)—ピロロ[2,3—d]ピリミジン—7—イル]—2—ヒドロキシ—メチル—ピロリジン—1—イル}—3,3—ジメチル—ブタン—1—オン

実施例17に準拠して実施例73～76の化合物を調製した。

実施例73： 4—[4—アミノ—5—(4—メトキシ—フェニル)—ピロロ[2,3—d]ピリミジン—7—イル]—ピロリジン—2—カルボン酸—

エチルエステル

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1- $\alpha$ -ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例59)から調製した。

実施例74: 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸-1- $\alpha$ -ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例60)から調製した。

実施例75: 5-(4-メトキシフェニル)-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン-ジヒドロクロリド

実施例17に準拠して3-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸- $\alpha$ -ブチルエステル(実施例61)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 10.0(s;ブロード), 1H), 9.80(s(ブロード), 1H), 8.52(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.42(d, 2H), 7.08(d, 2H), 5.10(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.60(m, 2H), 3.40(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.32(m, 1H)。

実施例76: 5-(3-メトキシフェニル)-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン-ジヒドロクロリド

実施例17に準拠して3-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸- $\alpha$ -ブチルエステル(実施例62)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 10.10(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.10(m, 2H), 6.99(m, 1H), 5.10(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.54(m, 2H), 3.38(m, 1H), 2.52(m, 1H), 2.32(m, 1H)。



実施例23に準拠して5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび3-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから実施例77および78の化合物を調製した。

実施例77: 4-(4-アミノ-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例78: 3-(4-アミノ-7-ピロリジン-3-イル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例45に準拠して5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび相当する1-置換3-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジンから実施例79~83の化合物を調製した。

実施例79: 2-{2-[3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1-イル]-エチル-アミノ}-エタノール

実施例80: 7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例81: 7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例82: 2-[3-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-ピロリジン-1-イル]-エタノール

実施例83: 7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピロリジン-3-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例20に準拠して5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

ル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび相当する1-置換3-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジンから実施例84~99の化合物を調製した。

実施例84: 4-{4-アミノ-7-[1-(2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例85: 3-{4-アミノ-7-[1-(2-(2-ヒドロキシ-エチルアミノ)-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例86: 4-{4-アミノ-7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例87: 3-{4-アミノ-7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例88: 4-{4-アミノ-7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例89: 3-{4-アミノ-7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例90: 4-{4-アミノ-7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例91: 3-{4-アミノ-7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例92: 4-{4-アミノ-7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エ

チル)ーピロリジンー3ーイル]ー7Hーピロロ[2,3-d]ピリ  
ミジンー5ーイル}ーフェノール

実施例93: 3ー{4ーアミノー7ー[1ー(2ーイミダゾルー1ーイルーエ  
チル)ーピロリジンー3ーイル]ー7Hーピロロ[2,3-d]ピリ  
ミジンー5ーイル}ーフェノール

実施例94: 4ー{4ーアミノー7ー[1ー(2ーヒドロキシーエチル)ーピロ  
リジンー3ーイル]ー7Hーピロロ[2,3-d]ピリミジンー5ー  
イル}ーフェノール

実施例95: 3ー{4ーアミノー7ー[1ー(2ーヒドロキシーエチル)ーピロ  
リジンー3ーイル]ー7Hーピロロ[2,3-d]ピリミジンー5ー  
イル}ーフェノール

実施例96: {3ー[4ーアミノー5ー(3ーベンジルオキシーフェニル)ーピ  
ロロ[2,3-d]ピリミジンー7ーイル]ーピロリジンー1ーイ  
ル}ー酢酸ーメチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, p p m): 8.3(s, 1H), 7.49ー7.39(m, 7H),  
7.1(m, 2H), 6.95(m, 1H), 5.5(m, 1H), 5.12(s, 2H), 5.05

(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.42(q, 2H), 3.29ー3.13(m, 2H), 2  
.99(m, 1H), 2.70ー2.51(m, 2H), 2.08(m, 1H)。

実施例97: {3ー[4ーアミノー5ー(3ーヒドロキシーフェニル)ーピ  
ロロ[2,3-d]ピリミジンー7ーイル]ーピロリジンー1ーイル}ー  
酢酸ーメチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, p p m): 9.59(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.  
28(t, 1H), 6.82(m, 2H), 6.72(d, 1H), 6.10(s; ブロード), 2  
H), 5.11(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.45(q, 2H), 3.16ー2.82(  
m, 3H), 2.60(m, 1H), 2.42(m, 1H) 1.95(m, 1H)。

実施例98: 2ー{3ー[4ーアミノー5ー(3ーヒドロキシーフェニル)ーピ  
ロロ[2,3-d]ピリミジンー7ーイル]ーピロリジンー1ーイ  
ル}ーN,Nージメチルーアセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD, ppm): 8.12(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.29(m, 1H), 6.96(m, 2H), 6.80(m, 1H), 5.41(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.30(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.10(s, 3H), 2.93(s, 3H), 2.88(m, 1H), 2.59(m, 2H), 2.09(m, 1H).

実施例99: 2-{3-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-イル}-アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.70(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.46(s; ブロード), 1H), 7.25(t, 1H), 7.15(s; ブロード), 1H), 6.88(m, 2H), 6.79(m, 1H), 6.12(s; ブロード), 2H), 5.38(m, 1H), 3.40(m, 1H), 2.93(m, 2H), 2.57(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.05(m, 1H)。

実施例45に準拠して5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび相当する1-置換3-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピロリジンから実施例100~109の化合物を調製した。

実施例100: 2-(2-{3-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-イル}-エチルアミノ)-エタノール

実施例101: 2-(2-{3-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-イル}-エチルアミノ)-エタノール

実施例102: 5-(4-メトキシフェニル)-7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例103: 5-(3-メトキシフェニル)-7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-7H-ピロロ

[2, 3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例104: 7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-5-(4-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ  
[2, 3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例105: 7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピロリジン-3-イル]-5-(3-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ  
-[2, 3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例106: 7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピロリジン-3-イル]  
-5-(4-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピ  
リミジン-4-イル-アミン

実施例107: 7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピロリジン-3-イル]  
-5-(3-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]-  
ピリミジン-4-イル-アミン

実施例108: {3-[4-アミノ-5-(3-メトキシ-フェニル)-ピロロ  
[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-ピロリジン-1-イル}-酢  
酸メチルエステル

実施例16に準拠して5-(4-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-メトキシ-フェニル)-7H-

ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1, 2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エステルから実施例109および110の化合物を調製した。

実施例109: 4-[4-アミノ-5-(4-メトキシ-フェニル)-ピロロ  
[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1, 2-ジカル  
ボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例110: 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシ-フェニル)-ピロロ[2  
, 3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1, 2-ジカルボ  
ン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例20に準拠して5-(4-ベンジルオキシ-フェニル)-7H-ピロロ[

2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび4-(トリル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステルから実施例111~115の化合物を調製した。

実施例111: 4-[4-アミノ-5-(3-ベンジルオキシ-フェニル)-  
ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-  
カルボン酸-1-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, ppm): 8.30(s, 1H), 7.40(m, 6H), 7.10-6.92(m, 4H), 5.12(s, 4H), 4.88(m, 1H), 4.32(m, 2H), 2.96(m, 2H), 2.11(m, 1H), 1.97-1.82(m, 3H), 1.49(s, 9H)。

実施例112: 4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジ  
カルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例113: 4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジカ  
ルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル

実施例17に準拠して実施例114~117の化合物を調製した。

実施例114: 4-[4-アミノ-5-(4-メトキシ-フェニル)-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-2-カルボン  
酸-エチルエステル

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(4-メトキシ-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例100)から調製した。

実施例115: 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシ-フェニル)-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-2-カルボン  
酸-エチルエステル

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例110)から調製した。

実施例116: 4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例112)から調製した。

実施例117: 4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-2-カルボン酸-エチルエステル

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸-1-t-ブチルエステル-2-エチルエステル(実施例113)から調製した。

実施例16に準拠して5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから実施例118および119の化合物を調製した。

実施例118: 4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

実施例119: 4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>, ppm): 8.32(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.38(t, 1H), 7.08-6.87(m, 3H), 5.22(s, 2H), 4.90(m, 1H), 4

. 3 1 (m, 2 H), 3. 8 8 (s, 3 H), 2. 9 7 (m, 2 H), 2. 1 0 (m, 2 H), 1. 9 0 (m, 2 H), 1. 5 0 (s, 9 H)。

実施例 1 6 に準拠して 5- (3-フルオール-フェニル)-7 H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび 4- (トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステルから実施例 1 2 0 の化合物を調製した。

実施例 1 2 0 : 4- [4-アミノ-5- (3-フルオロ-フェニル)-ピロロ  
[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]ピペリジン-1-カルボン酸  
-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) : 8. 3 8 (s, 1 H), 7. 5 2-7. 3 8 (m, 1 H), 7. 2 8-7. 0 2 (m, 3 H), 7. 0 0 (s, 1 H), 4. 9 0 (m, 1 H), 4. 3 2 (m, 2 H), 2. 9 8 (m, 2 H), 2. 1 0 (m, 2 H), 1. 9 1 (m, 1 H), 1. 5 0 (s, 9 H)。

実施例 2 0 に準拠して 5- (4-ベンジルオキシ-フェニル)-7 H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは 5- (3-ベンジルオキシ-フェニル)-7 H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび 4- (トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジン-1-ジカルボン酸-t-ブチルエステルから実施例 1 2 1 および 1 2 2 の化合物を調製した。

実施例 1 2 1 : 4- [4-アミノ-5- (4-ヒドロキシ-フェニル)-ピロ  
ロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボ  
ン酸-t-ブチルエステル

実施例 1 2 2 : 4- [4-アミノ-5- (3-ヒドロキシ-フェニル)-ピロ  
ロ[2, 3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボ  
ン酸-t-ブチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 9. 5 8 (s, 1 H), 8. 1 3 (s, 1 H), 7. 4 9 (s, 1 H), 7. 2 8 (t, 1 H), 6. 8 8 (m, 2 H), 6. 7 8 (m, 1 H), 6. 2 8 (s ; ブロード), 2 H), 4. 7 8 (m, 1 H), 4. 1 2 (m, 2 H), 2. 9 6 (m, 2 H), 1. 9 0 (m, 4 H), 1. 4 2 (s, 9 H)。



実施例17に準拠して実施例123～126の化合物を調製した。

実施例123: 5-(4-メトキシフェニル)-7-ピペリジン-4-イル  
-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例118)から調製した。

実施例124: 5-(3-メトキシフェニル)-7-ピペリジン-4-イル  
-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例119)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.48(m;ブロード), 1H), 9.30(m;ブロード), 1H), 8.52(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.42(t, 1H), 7.12(m, 2H), 6.99(m, 1H), 5.00(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.46(m, 2H), 3.12(m, 2H), 2.40(m, 2H), 2.12(m, 2H)。

実施例125: 4-(4-アミノ-7-ピペリジン-4-イル-7H-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例121)から調製した。

実施例126: 3-(4-アミノ-7-ピペリジン-4-イル-7H-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例17に準拠して4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例122)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), 9.80(s;ブロード, 1H), 9.39(m, 1H), 9.20(m, 1H), 8.54(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.30(t, 1H), 6.92-6.80(m, 3H), 5.00(m, 1H), 3.49(m, 2H), 3.18(m, 2H), 2.38(m, 2H), 2.17(m, 2H)。

実施例 1 2 7 : 5-(3-フルオール-フェニル)-7-ピペリジン-4-イル  
-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルアミン-ジヒド  
ロクロリド

実施例 1 7 に準拠して 4-[4-アミノ-5-(3-フルオール-フェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル(実施例 1 2 0)から調製した。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 9.45 (m, 1H), 9.32 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.38-7.15 (m, 3H), 5.00 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.14 (m, 2H)。

実施例 1 6 に準拠して 5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは 5-(4-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは 5-(3-メトキシ-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび相当する 1-置換 4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジンから実施例 1 2 8 ~ 1 4 2 の化合物を調製した。

実施例 1 2 8 : 7-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ピペリジ  
ン-4-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミ  
ジン-4-イル-アミン

実施例 1 2 9 : 7-{1-[2-(2-アミノ-エトキシ)-エチル]-ピペリ  
ジン-4-イル}-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリ  
ミジン-4-イル-アミン

実施例 1 3 0 : 7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ピペリジ  
ン-4-イル]-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミ

ジン-4-イル-アミン

実施例 1 3 1 : 7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イル]  
-5-フェニル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イ  
ル-アミン

実施例 1 3 2 : 2-[4-(4-アミノ-5-フェニル-ピロロ[2,3-d]

ピリミジン-7-イル)-ビペリジン-1-イル]-エタノール

実施例133: 5-(4-メトキシフェニル)-7-[1-(2-モルホリン  
-4-イル-エチル)-ビペリジン-4-イル]-7H-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例134: 5-(3-メトキシフェニル)-7-[1-(2-モルホリン  
-4-イル-エチル)-ビペリジン-4-イル]-7H-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例135: 7-{1-[2-(2-アミノエトキシ)-エチル)-ビペリ  
ジン-4-イル]}-5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例136: 7-{1-[2-(2-アミノエトキシ)-エチル]-ビペリ  
ジン-4-イル]-5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例137: 7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ビペリジ  
ン-4-イル]-5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロロ  
-[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミン

実施例138: 7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-エチル)-ビペリジ  
ン-4-イル]-5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ  
-[2,3-d]-ピリミジン-4-イル-アミン

実施例139: 7-[1-(2-メトキシエチル)-ビペリジン-4-イル]  
-5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]-  
ピリミジン-4-イル-アミン

実施例140: 7-[1-(2-メトキシエチル)-ビペリジン-4-イル]  
-5-(3-メトキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]-

ピリミジン-4-イル-アミン

実施例141: 2-{4-[4-アミノ-5-(4-メトキシフェニル)-ビ  
ロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ビペリジン-1-イ  
ル]}-エタノール

実施例 1 4 2 : 2-{4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-エタノール

実施例 1 4 3 : 2-{4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-エタノール

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, p p m) : 8.32(s, 1H), 7.36(t, 1H), 7.09-6.90(m, 4H), 5.20(s, 2H), 4.75(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.68(t, 2H), 3.09(m, 2H), 2.61(t, 2H), 2.35(m, 2H), 2.19-1.90(m, 4H)。

実施例 1 4 4 : {4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-酢酸-メチルエステル

<sup>1</sup>H-NMR(CDC l<sub>3</sub>, p p m) : 8.31(s, 1H), 7.38(t, 1H), 7.10-6.88(m, 4H), 5.18(s, 2H), 4.75(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.30(s, 2H), 3.10(m, 2H), 2.49(m, 2H), 2.21-2.02(m, 4H)。

実施例 1 4 5 : 2-{4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-アセトアミド

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, p p m) : 8.13(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.38(t, 1H), 7.22(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.07-7.01(m, 2H), 6.90(m, 1H), 6.12(s ; ブロード), 2H), 4.61(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.35(m, 2H), 2.98(s, 2H), 2.31(m, 2H), 2.16(m, 2H), 1.88(m, 2H)。

実施例 1 4 6 : 2-{4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミド

Smp : 214-216℃

実施例147 : {4-[4-アミノ-5-(3-メトキシフェニル)-ピロロ  
[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}-  
酢酸

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 8.30(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.40(t, 1H), 7.09-6.90(m, 3H), 4.80(m, 1H), 4.12(s, 2H), 3.70(s, 3H), 3.60(m, 2H), 3.30(m, 2H), 2.50(m, 2H), 2.18(m, 2H)。

実施例20に準拠して5-(4-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンまたは5-(3-ベンジルオキシフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル-アミンおよび相当する1-置換4-(トルイル-4-スルホニルオキシ)-ピペリジンから実施例148-157の化合物を調製した。

実施例148 : 4-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-ピ  
ペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5  
-イル}-フェノール

実施例149 : 3-{4-アミノ-7-[1-(2-ヒドロキシエチル)-ピ  
ペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5  
-イル}-フェノール

実施例150 : 4-{4-アミノ-7-[1-(2-モルホリン-4-イル-  
エチル)-ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピ  
リミジン-5-イル}-フェノール

実施例151 : 3-{4-アミノ-7-[1-(2-モルホリン-4-イル-  
エチル)-ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピ  
リミジン-5-イル}-フェノール

実施例152 : 4-(4-アミノ-7-{1-[2-(2-アミノエトキシ)  
-エチル]-ピペリジン-4-イル}-7H-ピロロ[2,3-d]  
-ピリミジン-5-イル)-フェノール

実施例153: 3-{4-アミノ-7-[1-(2-アミノ-エトキシ)-  
エチル]-ピペリジン-4-イル}-7H-ピロロ[2,3-d]  
ピリミジン-5-イル}-フェノール

実施例154: 4-{4-アミノ-7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペ  
リジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-  
イル}-フェノール

実施例155: 3-{4-アミノ-7-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペ  
リジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-  
イル}-フェノール

実施例156: 4-{4-アミノ-7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-  
エチル)-ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピ  
リミジン-5-イル}-フェノール

実施例157: 3-{4-アミノ-7-[1-(2-イミダゾル-1-イル-  
エチル)-ピペリジン-4-イル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピ  
リミジン-5-イル}-フェノール

実施例158: {4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル1  
-酢酸-メチルエステル

実施例159: 2-{4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-  
ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イ  
ル}-N,N-ジメチル-アセトアミド

実施例160: 2-{4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-  
ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イ  
ル}-アセトアミド

実施例161: {4-[4-アミノ-5-(3-ヒドロキシ-フェニル)-ピロ  
ロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル]-ピペリジン-1-イル}  
-酢酸

実施例AおよびB: 薬学的製剤

実施例A：錠剤(各々の錠剤は作用物質を50mg含有する)組成(錠剤10000個)

作用物質	500.0g
ラクトース	500.0g
ジャガイモデンプン	352.0g
ゼラチン	8.0g
タルク	60.0g
ステアリン酸マグネシウム	10.0g
二酸化ケイ素(高分散)	20.0g
エタノール	十分量

作用物質をラクトースとジャガイモデンプン(292g)と混合し、この混合物をゼラチンのエタノール溶液を用いて湿らせた後、篩を通して顆粒化した。乾燥後、残りのジャガイモデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルクおよび二酸化ケイ素を混合し、該混合物を錠剤に加圧成形した(1錠あたりの重さは145mgで、作用物質の含有量は50mgである)。これらの錠剤には投与に適合させるために刻み目を部分的に入れてもよい。

実施例B：被覆錠剤(各々の錠剤は作用物質を100mg含有する)組成(被覆錠剤1000個)

作用物質	100.0g
ラクトース	100.0g
トウモロコシデンプン	70.0g
タルク	8.5g
ステアラン酸カルシウム	1.5g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.36g
シェラック	0.64g
水	十分量
ジクロロメタン	十分量

作用物質、ラクトースおよびトウモロコシデンプン(40g)を混合し、該混合

物を、トウモロコシデンプン(1.5g)と水から加温下で調製した糊で湿らした後、顆粒化した。この顆粒を乾燥させた後、残りのトウモロコシデンプン、タルクおよびステアリン酸カルシウムと混合した。得られた混合物を加圧下で錠剤化し(1錠あたりの重量: 280mg)、これらの錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロースとシェラックを含有するジクロロメタン溶液で被覆した(被覆錠剤の最終重量: 283mg)。



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

1. International Application No. PCT/EP 97/01095		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D487/04 A61K31/505		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 496 617 A (GENSIA PHARMA.) 29 July 1992 see page 53; claims -----	1,6-11
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 June 1997		Date of mailing of the international search report 01.07.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Francois, J

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Int. Appl. No.

PCT/EP 97/01095

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 496617 A	29-07-92	AU 665184 B	21-12-95
		AU 1359992 A	27-08-92
		CA 2100863 A	24-07-92
		IL 100742 A	18-06-96
		JP 5112595 A	07-05-93
		NO 180418 B	06-01-97
		NZ 241381 A	28-05-96
		WO 9212718 A	06-08-92
-----			

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	ターマック <sup>7</sup> (参考)
A 6 1 P 43/00		A 6 1 K 31/00	6 4 3 D
A 6 1 K 31/519		31/505	6 0 6
31/5377		31/535	6 0 6
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU		